

**И. С. СЕЛЕЗНЕВА
И. В. ГЕЙДЕ
М. А. БЕЗМАТЕРНЫХ**

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СЕРТИФИКАЦИЯ В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ

Учебное пособие



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б. Н. ЕЛЬЦИНА

И. С. Селезнева, И. В. Гейде, М. А. Безматерных

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СЕРТИФИКАЦИЯ В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ

Учебное пособие

Рекомендовано
методическим советом Уральского федерального университета
в качестве учебного пособия для студентов вуза,
обучающихся по направлениям подготовки
18.03.01 «Химическая технология», 19.03.01 «Биотехнология»

Екатеринбург
Издательство Уральского университета
2019

УДК 544.2(075.8)
С29

Рецензенты:

лаборатория гетероциклических соединений
Института органического синтеза УрО РАН
(заведующий лабораторией кандидат химических наук
Г. Л. Русинов);

В. Г. Буриндин, доктор технических наук, профессор
(Уральский государственный лесотехнический университет)

Селезнева, И. С.

С29 Стандартизация и сертификация в химической технологии и биотехнологии : учеб. пособие / И. С. Селезнева, И. В. Гейде, М. А. Безматерных ; М-во науки и высш. образования Рос. Федерации, Урал. федер. ун-т. — Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2019. — 206 с.

ISBN 978-5-7996-2623-5

В учебном пособии излагаются основы Государственной системы стандартизации РФ. Анализируются нормативные документы по качеству, стандартизации и сертификации сырья, продуктов биотехнологических производств, лекарственных веществ и биополимеров. Рассматриваются вопросы безопасности пищевых продуктов в соответствии с принципами ХААСП, а также сертификации системы менеджмента безопасности пищевой продукции по стандартам ISO и FSSC. Предлагаются контрольные вопросы, ситуационные задачи и тесты.

Для студентов, изучающих дисциплины в рамках модулей «Теория технологических процессов и методы контроля продуктов органического синтеза», «Управление качеством в биотехнологических производствах».

УДК 544.2(075.8)

На обложке:

студенты Химико-технологического института УрФУ
на лабораторных занятиях

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	5
1. Основы стандартизации.....	6
1.1. Общие положения и термины.....	6
1.2. Цели и задачи стандартизации.....	11
1.3. Российские организации по стандартизации.....	13
1.4. Международная стандартизация и международные организации по стандартизации.....	19
1.5. Методы стандартизации.....	24
1.6. Категории и виды стандартов.....	26
1.7. Систематизация, кодирование и классификация.....	32
2. Введение в сертификацию.....	39
2.1. Основные понятия.....	39
2.2. Система сертификации.....	41
2.3. Структура системы сертификации.....	41
2.4. Национальные системы сертификации.....	44
2.5. Виды сертификации.....	55
2.6. Основные этапы процесса сертификации.....	60
3. Стандартизация и сертификация лекарственных средств.....	64
3.1. Стандартизация лекарственных средств. Контрольно-разрешительная система обеспечения качества лекарственных средств.....	64
3.1.1. Государственный контроль качества.....	65
3.1.2. Роль международных стандартов в государственной системе управления качеством ЛС.....	67
3.2. Сертификация лекарственных средств.....	71

3.3. Государственная фармакопея.....	74
4. Методы оценки качества лекарственных средств.....	77
4.1. Методы анализа лекарственных средств.....	77
4.1.1. Отбор проб для анализа.....	78
4.1.2. Физические методы анализа.....	81
4.2. Общие сведения о методах испытания лекарственных средств на токсичность, стерильность и микробиологическую чистоту.....	90
4.2.1. Микробиологический контроль в процессе производства ЛС.....	90
4.2.2. Испытания инъекционных препаратов на пирогенность.....	92
4.3. Определение биоэквивалентности и биодоступности лекарственных средств кинетическими методами.....	92
4.4. Сроки годности и стабилизация лекарственных средств.....	94
4.4.1. Сроки годности.....	94
4.4.2. Стабилизация.....	98
4.4.3. Установление срока годности лекарственных средств.....	103
4.5. Правила организации производства медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП).....	105
4.5.1. Система контроля качества.....	106
4.5.2. Требования к подготовке специалистов, медицинскому обслуживанию, мерам безопасности условий труда.....	107
4.5.3. Санитарно-гигиенические требования.....	109
4.5.4. Требования к помещениям.....	111
4.5.5. Требования к оборудованию.....	113
4.5.6. Требования к валидации.....	114
4.5.7. Требования к сырью, материалам, реактивам.....	115
4.5.8. Требования к технологическому процессу.....	116
5. Анализ пищевых продуктов.....	120
5.1. Система безопасности пищевых продуктов ХАССП.....	120
5.2. Принципы системы ХАССП (НАССР).....	126
5.3. Технические регламенты и ГОСТы. Техническое регулирование.....	129
Библиографические ссылки.....	136
Список рекомендуемой литературы.....	138
Тестовые задания для проверки знаний.....	140
Ситуационные задачи.....	158
Экспериментальные работы.....	167
Приложение.....	199

ПРЕДИСЛОВИЕ

В области создания лекарственных препаратов, их производства, стандартизации, сертификации и контроля качества должны работать специалисты высокой квалификации, хорошо владеющие теоретическими основами химического синтеза лекарственных средств и биотехнологии, а также знаниями по основам стандартизации, оценки и подтверждения соответствия, необходимыми для обеспечения выпуска качественной продукции.

Для изучения методов фармацевтического анализа на высоком технологическом и экспериментальном уровне необходима организация соответствующих учебных и учебно-исследовательских лабораторий. В условиях инновационного высшего образования эти лаборатории должны стать научно-образовательными центрами.

В учебном пособии теоретические основы дополняются практическими рекомендациями по выполнению учебно-исследовательских работ, статистической обработки полученных результатов химических и биологических экспериментов. Занятия в лаборатории стимулируют студентов к освоению современных подходов к анализу и экспертной оценке качества продукции, прививают интерес к экспериментальной работе, помогают приобретать опыт научных исследований.

Иллюстративный материал заимствован из общедоступных ресурсов Интернета, не содержащих указаний на авторов этих материалов и каких-либо ограничений для их заимствования.

1. ОСНОВЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ

1.1. Общие положения и термины

Правовые основы и регулирование отношений в области стандартизации в Российской Федерации устанавливает Федеральный закон «О стандартизации в Российской Федерации» № 162-ФЗ от 29.06.2015 г. [1] (см. прил., ил. 1).

Сфера действия Федерального закона «О стандартизации в Российской Федерации» № 162-ФЗ включает:

- отношения, возникающие при разработке, утверждении и применении документов по стандартизации;
- права и обязанности участников регулируемых законом отношений;
- организационные основы стандартизации;
- обеспечение единой государственной политики в сфере стандартизации.

Национальный стандарт ГОСТ Р 1.0–2012 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения» устанавливает основные положения по организации и проведению в Российской Федерации работ в области стандартизации, цели и принципы стандартизации, требования к документам в области стандартизации, правила их опубликования, распространения и применения, а также задачи международного сотрудничества в области стандартизации [2].

На рис. 1 показано нормативно-правовое обеспечение стандартизации.

Приведем основные термины и понятия, используемые в стандартизации:

Стандартизация — это деятельность по разработке (ведению), утверждению, изменению (актуализации), отмене, опубликованию и применению документов и иная деятельность, направленная на достижение упорядоченности в отношении объектов стандартизации [1, гл. 1, ст. 1]. По определению ISO, стандартизация — это установление и применение правил с целью упорядочения деятельности в определенной области на пользу и при участии всех заинтересованных сторон, в частности, для достижения всеобщей оптимальной экономии при соблюдении условий эксплуатации (использования) и требований безопасности.

Объект стандартизации — это продукция (работы, услуги), процессы, системы менеджмента, терминология, условные обо-

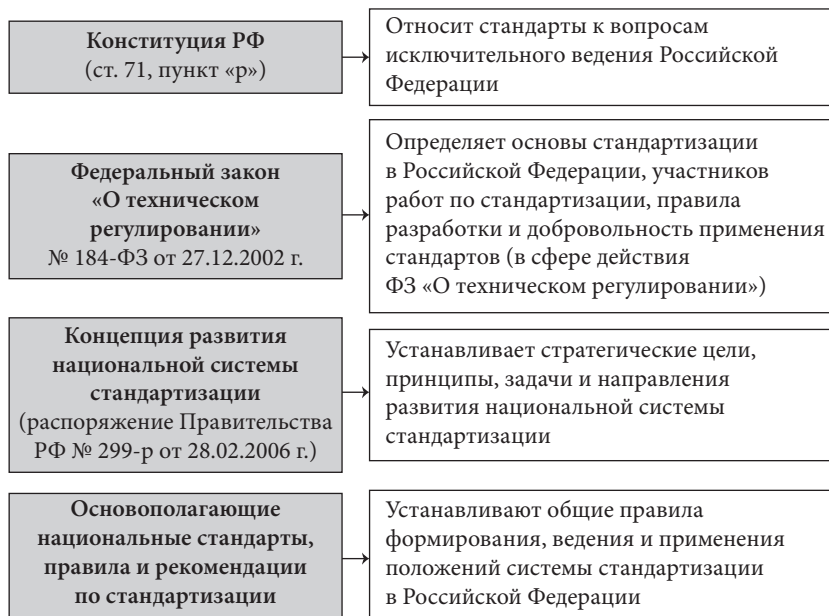


Рис. 1. Нормативно-правовое обеспечение стандартизации

значения, исследования (испытания), измерения (включая отбор образцов) и методы испытаний, маркировка, процедуры оценки соответствия и иные объекты [1, гл. 1, ст. 2] (рис. 2).

Документ по стандартизации — это документ, в котором для добровольного и многократного применения устанавливаются общие характеристики объекта стандартизации, а также правила и общие принципы в отношении объекта стандартизации, за исключением случаев, если обязательность применения документов стандартизации устанавливается настоящим Федеральным законом [1, гл. 1, ст. 2].

Национальный стандарт — это документ по стандартизации, который разработан техническим комитетом по стандартизации или проектным техническим комитетом по стандартизации, утвержден федеральным органом исполнительной власти в сфере стандартизации и в котором для всеобщего применения устанавливаются общие характеристики объекта стандартизации, а также правила и общие принципы в отношении объекта стандартизации [1, гл. 1, ст. 2].

Национальный стандарт Российской Федерации (*National Standard of the Russian Federation*) — утвержденный национальным органом РФ по стандартизации стандарт, в котором в целях добровольного многократного использования устанавливаются характеристики продукции, правила осуществления и характеристики процессов производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ или оказания услуг [3, п. 2.4].

Основополагающий национальный стандарт — это национальный стандарт, разработанный и утвержденный федеральным органом исполнительной власти в сфере стандартизации, устанавли-

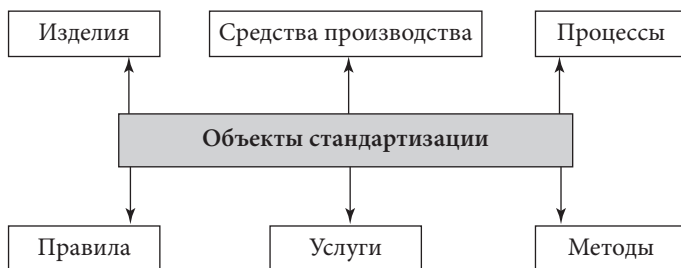


Рис. 2. Объекты стандартизации

вающий общие положения, касающиеся выполнения работ по стандартизации, а также виды национальных стандартов [1, гл. 1, ст. 2].

Знак соответствия национальным стандартам (*Mark of Conformity to National Standards*) — защищенный и зарегистрированный в установленном в Российской Федерации порядке знак, выданный и применяемый в соответствии с ГОСТ Р 1.9–2004 [4], информирующий об обеспечении необходимой уверенности в том, что должным образом идентифицированная продукция соответствует всем положениям (требованиям) конкретного национального стандарта (национальных стандартов) на данную продукцию [3, п. 2.21].

Таким образом, **стандарт** — это нормативный акт, который утверждается государственными органами в установленном законом порядке, содержит изложение норм, обязательных для соблюдения. Стандарт может содержать правила и методы исследований (испытаний) и измерений, правила отбора образцов, требования к терминологии, символике, упаковке, маркировке или этикеткам и правилам их нанесения. За нарушение стандартов установлены санкции в гражданском, трудовом, уголовном и административном законодательстве [3].

В табл. 1 представлена структура фонда стандартов ГОСТ Р (содержит 25 163 стандарта).

Таблица 1

Структура фонда стандартов ГОСТ Р

Сфера действия	%
Методы контроля	24
Основополагающие стандарты	18
Пищевая промышленность	12
Металлургия	10
Химическая промышленность	10
Машиностроение	11
Метрология	5
Строительство	5
Сельское хозяйство	5

Федеральный закон № 162 (гл. 4, ст. 14) определяет состав документов по стандартизации (рис. 3).

В РФ могут быть применены документы в области стандартизации, указанные в ст. 13 Федерального закона от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании» [5], а также межгосударственные стандарты, в соответствии с требованиями ГОСТ Р 1.0–2012 [2] (рис. 4 и 5).

Применение документов по стандартизации для целей технического регулирования установлено в ФЗ «О техническом регулировании» [5, гл. 1, ст. 5] (см. прил., ил. 2).

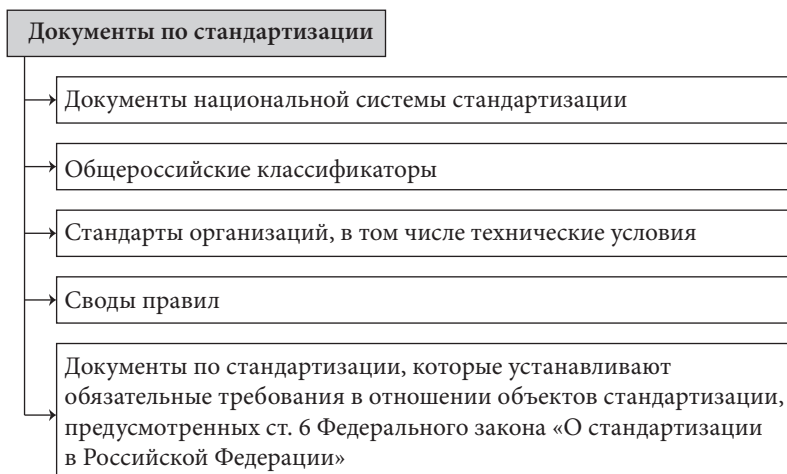


Рис. 3. Документы в области стандартизации

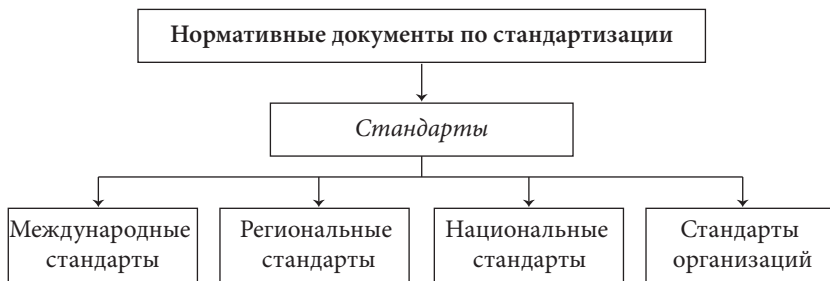


Рис. 4. Виды стандартов в стандартизации

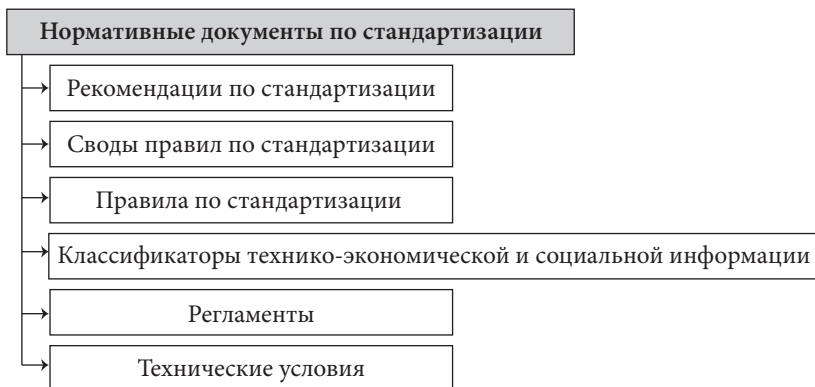


Рис. 5. Состав документов по стандартизации

1.2. Цели и задачи стандартизации

Цели стандартизации (согласно ст. 3, п. 1 [1]):

- 1) содействие социально-экономическому развитию РФ;
- 2) содействие интеграции РФ в мировую экономику и международные системы стандартизации в качестве равноправного партнера;
- 3) улучшение качества жизни населения страны;
- 4) обеспечение обороны страны и безопасности государства;
- 5) техническое перевооружение промышленности;
- 6) повышение качества продукции, выполнения работ, оказания услуг и повышение конкурентоспособности продукции российского производства.

Для достижения целей стандартизации необходимо решение следующих задач (согласно ст. 3, п. 2 [1]):

- 1) внедрение передовых технологий, достижение и поддержание технологического лидерства РФ в высокотехнологичных (инновационных) секторах экономики;
- 2) повышение уровня безопасности жизни и здоровья людей, охрана окружающей среды, охрана объектов животного, растительного мира и других природных ресурсов, имущества юридических и физических лиц, государственного и муниципального имущества,

а также содействие развитию систем жизнеобеспечения населения в чрезвычайных ситуациях;

3) оптимизация и унификация номенклатуры продукции, определение ее совместимости и взаимозаменяемости, сокращение сроков ее создания, освоения в производстве, а также затрат на эксплуатацию и утилизацию;

4) применение документов по стандартизации при поставках товаров, выполнении работ, оказании услуг, в том числе при осуществлении закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд;

5) обеспечение единства измерений и сопоставимости их результатов;

6) предупреждение действий, вводящих потребителя продукции в заблуждение;

7) обеспечение рационального использования ресурсов;

8) устранение технических барьеров в торговле и создание условий для применения международных и региональных стандартов, региональных сводов правил, стандартов и сводов правил иностранных государств.

На рис. 6 представлены уровни стандартизации.

Национальная стандартизация — проводится на уровне одной страны.

Международная стандартизация — участвуют органы по стандартизации всех заинтересованных стран.

Региональная стандартизация — участвуют органы по стандартизации заинтересованных стран только одного географического или экономического региона мира.

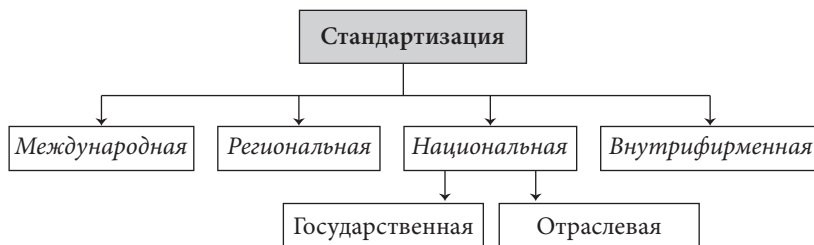


Рис. 6. Уровни стандартизации

1.3. Российские организации по стандартизации

1. Государственное управление стандартизацией в России осуществляет **Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии** (Росстандарт; до 15 июня 2010 г. — Ростехрегулирование; см. прил., ил. 3), которое, с одной стороны, проводит работу с национальными стандартами (принимает программу разработки ГОСТ Р, организует экспертизу проектов, утверждает стандарты, обеспечивает их опубликование, утверждает изображение знака соответствия ГОСТ Р), создает технические комитеты и координирует их деятельность, а с другой стороны — представляет Российскую Федерацию и отстаивает ее интересы в международных организациях по стандартизации, участвует в разработке международных стандартов. Росстандарт является федеральным органом исполнительной власти и находится в ведении Министерства промышленности и торговли России (рис. 7). Постановлением Правительства РФ от 17.06.2004 г. № 294 утверждено положение о Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии, в котором в части 2 «Полномочия» приведены функции Росстандарта [6].

На рис. 8 представлена организационная структура Росстандарта.

Росстандартом разработана Концепция развития национальной системы стандартизации РФ на период до 2020 г., которая одобрена распоряжением Правительства РФ от 24.09.2012 г. № 1762-р [7].

2. Работы по стандартизации в области строительства организует федеральный орган исполнительной власти РФ — **Мини-**



Рис. 7. Росстандарт в структуре органов исполнительной власти

стерство строительства и жилищно-коммунального хозяйства РФ (Минстрой России; см. прил., ил. 4), созданное в результате преобразования Федерального агентства по строительству и ЖКХ в соответствии с Указом Президента РФ от 01.11.2013 г. [8].

К функциям Министерства строительства и ЖКХ РФ относятся [9]:

1) выработка и реализация государственной политики и нормативно-правовое регулирование в сфере строительства, архитектуры, градостроительства, ЖКХ, теплоснабжения, в сфере обеспечения



Рис. 8. Организационная структура Росстандарта

энергетической эффективности зданий, строений и сооружений, а также в сфере повышения энергетической эффективности экономики субъектов РФ и муниципальных образований;

- 2) оказание государственных услуг;
- 3) управление государственным имуществом в сфере строительства, градостроительства и ЖКХ;
- 4) предоставление субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов РФ;
- 5) разработка и согласование федеральных целевых программ (ФЦП) и ведомственных целевых программ;
- 6) функции государственного заказчика (госзаказчика-координатора) ФЦП (в установленной сфере деятельности министерства) [9].

На рис. 9 показана структура национальной системы стандартизации.

3. Технические комитеты (ТК) по стандартизации создаются и действуют для организации и проведения работ по актуализации и гармонизации действующих нормативных документов, а также разработке новых стандартов в рамках Росстандарта. ТК представляют собой формирования специалистов, которые являются полномочными представителями заинтересованных предприятий и организаций. Технические комитеты создаются на добровольной основе для разработки ГОСТ Р, проведения работ в областях

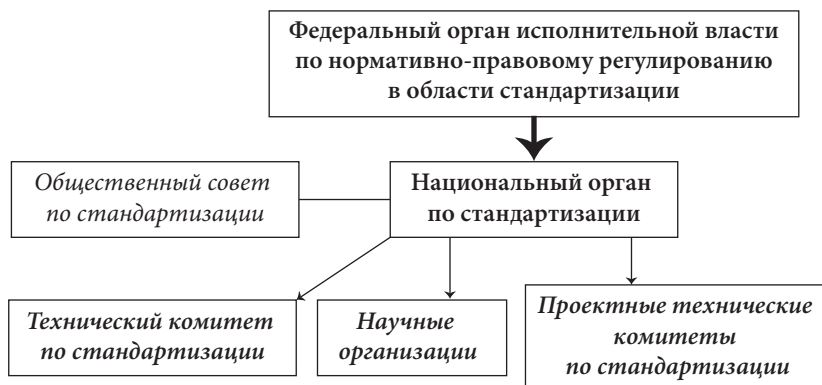


Рис. 9. Структура национальной системы стандартизации

стандартизации, метрологии и сертификации по закрепленным областям деятельности на базе научно-исследовательских институтов Росстандарта или предприятий, деятельность которых соответствует специализации ТК. Росстандарт или Минстрой России могут привлекать к работе в ТК ведущих ученых и специалистов, представителей организаций разработчиков продукции, производственных предприятий (фирм), предприятий — основных потребителей продукции (услуг), научных и инженерных обществ, обществ по защите прав потребителей.

Основные функции технических комитетов:

- 1) определение концепции развития стандартизации, метрологии и сертификации в своих областях;
- 2) составление проектов новых стандартов и обновление действующих;
- 3) оказание научно-технической помощи организациям, участвующим в разработке стандартов и применяющим нормативные документы;
- 4) гармонизация отечественных стандартов с международными (рис. 10).

На рис. 11 показаны участники работ по национальной стандартизации.

4. Основу территориальных органов Росстандарта составляют **региональные центры метрологии и стандартизации**, они располагаются в центрах субъектов РФ и координируют работу в области метрологии и стандартизации. В Уральском федеральном округе это *Уральский научно-исследовательский институт метрологии* (г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4).

5. Межобластные и областные лаборатории государственного надзора за стандартами и измерительной техникой осуществляют на данной территории функции Росстандарта России:

- 1) следят за состоянием и дальнейшим развитием стандартизации и метрологии;
- 2) проводят единую техническую политику в области стандартизации и метрологии на предприятиях, в организациях, расположенных на соответствующей территории.

На предприятиях организуется самостоятельный конструкторско-технологический отдел или научно-исследовательский отдел (бюро, лаборатория) стандартизации; он подчиняется главному инженеру и выполняет все работы по стандартизации. Служба стандартизации на предприятиях выполняет следующие функции:

— разработка предложений к перспективным и годовым планам работ по государственной и отраслевой стандартизации и представление их в соответствующую базовую или головную организацию по стандартизации;

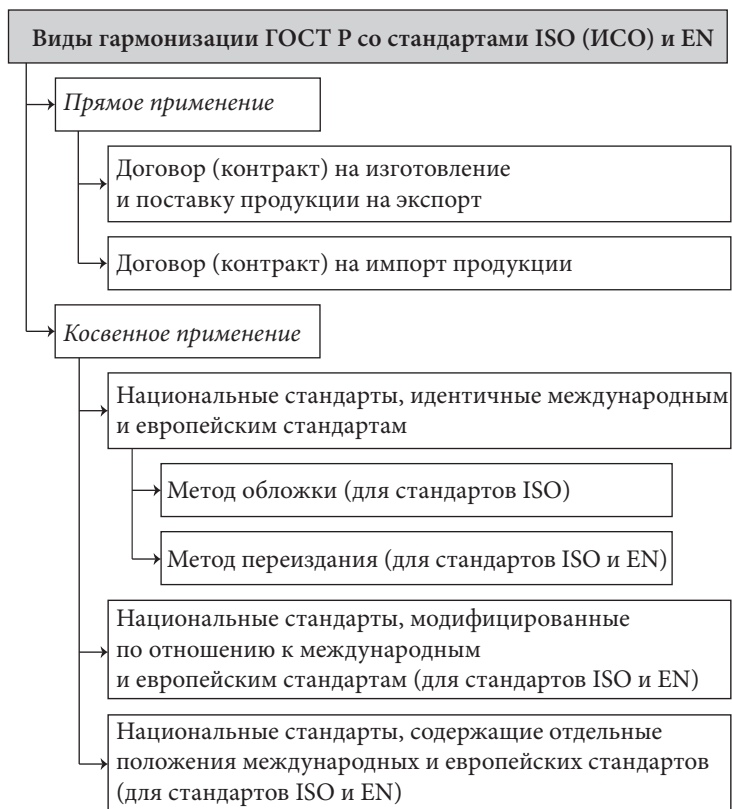


Рис. 10. Виды гармонизации национальных стандартов с международными стандартами:
ISO — см. рис. 14; EN — евронормы

- проведение работы по стандартизации и унификации продукции, а также по технологической оснастке;
- определение (с привлечением экономических служб предприятий) технико-экономической эффективности внедрения стандартов и других нормативно-технических документов (НТД);
- осуществление систематического контроля за внедрением и соблюдением стандартов и технических условий (ТУ) при проектировании и производстве продукции;



Рис. 11. Участники работ по национальной стандартизации:
 ИСО — Международная организация по стандартизации;
 МЭК — Международная электротехническая комиссия

- разработка стандартов предприятий (СТП);
- пересмотр устаревших СТП и ТУ, утвержденных предприятиями.

1.4. Международная стандартизация и международные организации по стандартизации

При разработке отечественных стандартов учитываются рекомендации международных организаций по стандартизации. Международная стандартизация представляет собой совокупность организаций по стандартизации и соответствующих документов, разработанных ими (стандартов, рекомендаций, директив, технических отчетов, других нормативных документов), и выполняет различные функции (рис. 12).

На рис. 13 приведены принципы международной стандартизации.

В рамках ЕС действует техническое законодательство, представленное постановлениями и директивами Совета ЕС, а также евростандартами. Евростандарт направлен на обеспечение конкретной директивы, носит обязательный характер и называется гармонизированным стандартом, маркируется знаком **СЕ**. В крупных государствах функционируют национальные стандарты:

- **BSI** — Британского института стандартов,
- **NF** — Французской ассоциации по стандартам,
- **DIN** — Немецкого института стандартизации.

К международным организациям по стандартизации относятся четыре организации (рис. 14).

В 1995 г. Совет ИСО признал Межгосударственный совет стран — участниц СНГ (**МГС**) **региональной организацией** по стандартизации в странах СНГ. МГС является одновременно Евразийским советом по стандартизации, метрологии и сертификации (**ЕАСС**). Рабочий орган МГС — постоянно действующий технический секретариат, место пребывания которого — Минск. Органами по разработке стандартов в МГС являются межгосударственные технические комитеты (**МТК**), их более 200. Благодаря деятельности МГС

сохранено 25 тыс. государственных и 40 тыс. отраслевых стандартов, 35 классификаторов технико-экономической информации, 140 метрологических эталонов физических величин. Есть соглашение МГС с СЕН о прямом (безвозмездном) применении европейских стандартов в качестве межгосударственных для стран СНГ.

Головной международной организацией в области стандартизации является **ИСО — Международная организация по стандартизации**. Она была создана в 1946 г. двадцатью пятью национальными

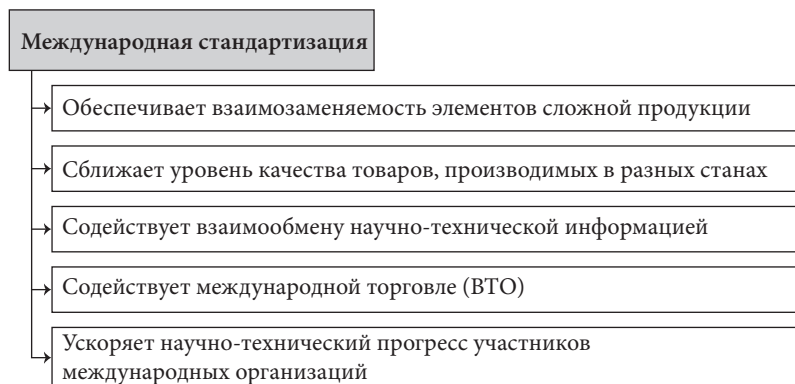


Рис. 12. Роль международной стандартизации

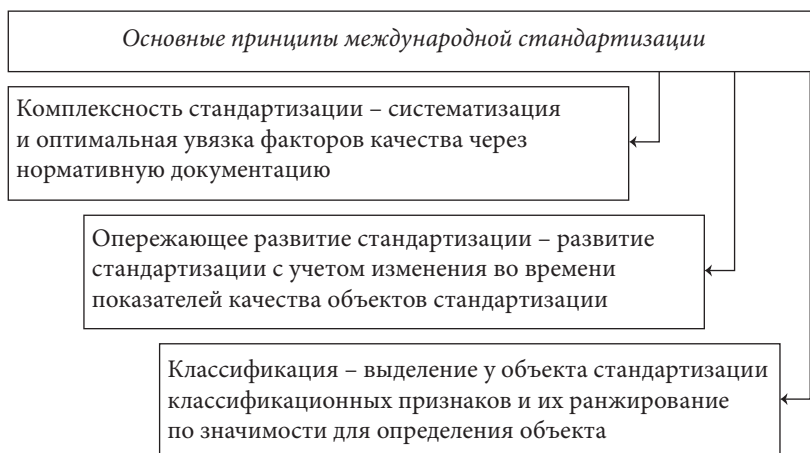


Рис. 13. Принципы международной стандартизации

организациями по стандартизации на заседании Комитета ООН по координации стандартов ООН и в том же году утверждена на заседании Генеральной ассамблеи. Фактически работа ИСО началась с 1947 г. [10].

Сфера деятельности ИСО касается стандартизации во всех областях, кроме электротехники и электроники, относящихся к компетенции Международной электротехнической комиссии (МЭК). Кроме стандартизации ИСО занимается проблемами сертификации [10].



ИСО — Международная организация по стандартизации (*ISO — International Organization for Standardization*)



МЭК — Международная электротехническая комиссия (*IEC/CEI — International Electrotechnical Commission*)



МСЭ — Международный союз по телекоммуникациям (*ITU — International Telecommunication Union*)



Европейский комитет по стандартизации (*CEN — Comité Européen de Normalisation*)

Рис. 14. Международные организации по стандартизации

ИСО определяет свои задачи как содействие развитию стандартизации и смежных видов деятельности в мире с целью обеспечения международного обмена товарами и услугами, а также развития сотрудничества в интеллектуальной, научно-технической и экономической областях.

Практическим результатом деятельности в этих направлениях являются разработка и издание международных стандартов. При разработке новых стандартов ИСО учитывает ожидания всех заинтересованных сторон — производителей продукции (услуг), потребителей, правительственных кругов, научно-технических и общественных организаций.

Рассмотрим управленческую структуру ИСО (рис. 15). Официальными лицами ИСО являются президент, вице-президент,

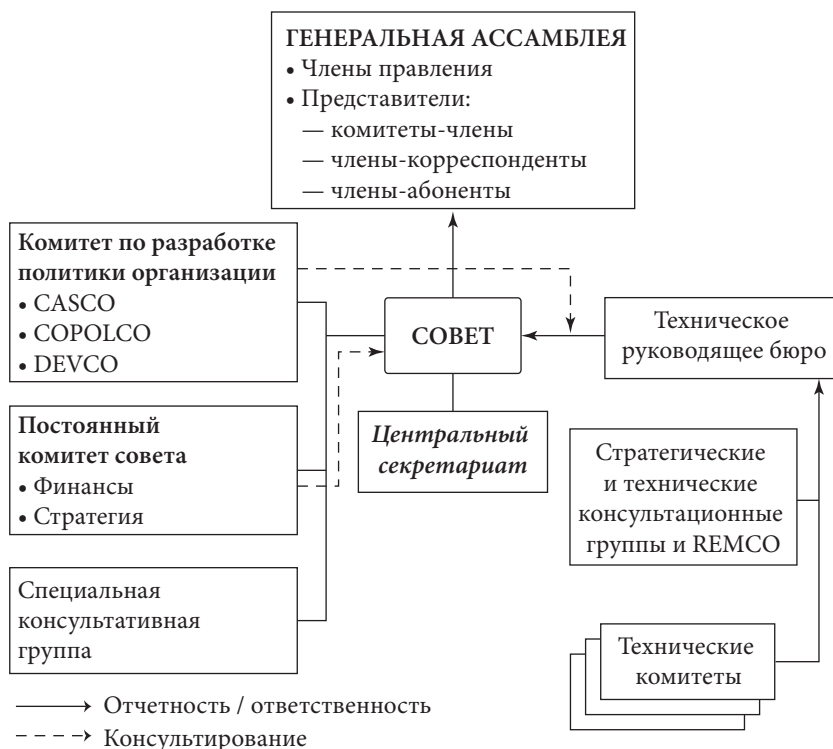


Рис. 15. Управленческая структура ИСО

казначей, генеральный секретарь. Организационно в ИСО входят руководящие органы (Генеральная ассамблея — высший руководящий орган, Совет, Техническое руководящее бюро) и рабочие органы (технические комитеты, подкомитеты, технические консультативные группы — ТКГ) [10].

Генеральная ассамблея состоит из представителей всех национальных организаций по стандартизации комитетов-членов. Ассамблея определяет общую техническую политику организации и решает основные вопросы ее деятельности. Генеральный секретарь созывает Генеральную ассамблею по решению президента или по просьбе не менее 7 членов Совета или 11 комитетов-членов не реже 1 раза в 3 года [10].

Совет ИСО осуществляет руководство организацией в период между сессиями Генеральной ассамблеи, рассматривает и принимает решения по всем вопросам ее деятельности, собирается на заседания не реже одного раза в год. При Совете создано Исполнительное бюро, которое является консультативным органом по вопросам, рассматриваемым в Совете, в том числе финансовым. Кроме того, при Совете создан Центральный секретариат и специальные технические комитеты для изучения отдельных общих вопросов деятельности организации. Центральный секретариат — это орган, вырабатывающий рекомендации для Совета по вопросам организации, координации и планирования технической деятельности ИСО [10].

Совету ИСО подчиняется 7 комитетов: ПЛАКО (Техническое бюро), ПРОФКО (Комитет по оказанию методической и информационной помощи); КАСКО (Комитет по оценке соответствия); ИНФКО (Комитет по научно-технической информации); ДЕВКО (Комитет по оказанию помощи развивающимся странам); КОПОЛКО (Комитет по защите интересов потребителей); РЕМКО (Комитет по стандартным образцам).

КАСКО (CASCO — *Committee on Conformity Assessment*) занимается вопросами подтверждения соответствия продукции, услуг процессов и систем качества требованиям стандартов, изучает практику этой деятельности и анализирует информацию. Комитет разрабатывает руководства по испытаниям и оценке соответствия (сертификации) продукции, услуг, систем качества, подтверждению

компетентности испытательных лабораторий и органов по сертификации. Важная область работы КАСКО — содействие взаимному признанию и принятию национальных и региональных систем сертификации, а также использованию международных стандартов в области испытаний и подтверждения соответствия. КАСКО совместно с МЭК подготовлен целый ряд руководств по различным аспектам сертификации, которые широко используются в странах — членах ИСО и МЭК: принципы, изложенные в этих документах, учтены в национальных системах сертификации, а также служат основой для соглашений по оценке соответствия взаимопоставляемой продукции в торгово-экономических связях стран разных регионов. КАСКО также занимается вопросами создания общих требований к аудиторам по аккредитации испытательных лабораторий и оценке качества работы аккредитуемых органов; взаимного признания сертификатов соответствия продукции и систем [10].

РЕМКО (REMCO — *Committee on Reference Materials*) оказывает методическую помощь ИСО путем разработки соответствующих руководств по вопросам, касающимся стандартных образцов (эталонов). Так, например, подготовлен справочник по стандартным образцам и несколько руководств: «Ссылка на стандартные образцы в международных стандартах», «Аттестация стандартных образцов. Общие и статистические принципы» и др. Кроме того, РЕМКО является координатором деятельности ИСО по стандартным образцам с международными метрологическими организациями, в частности, с МОЗМ — Международной организацией законодательной метрологии [10].

1.5. Методы стандартизации

Методы стандартизации — это прием или совокупность приемов, с помощью которых достигаются цели стандартизации. Стандартизация базируется на общенаучных и специфических методах. К общенаучным методам относятся упорядочение объектов стандартизации и параметрическая стандартизация, основанная на упорядочении объектов стандартизации при помощи составле-

ния параметрических рядов — характеристик продукции, процессов, классификаторов и т. п.

Упорядочение объектов стандартизации — универсальный метод в области стандартизации продукции, процессов и услуг. Упорядочение как управление многообразием связано с сокращением многообразия. Результатом работ по упорядочению являются ограничительные перечни комплектующих изделий для конечной готовой продукции; альбомы типовых конструкций изделий; типовые формы технических, управленческих и других документов. Упорядочение как универсальный метод состоит из следующих отдельных компонентов:

1) систематизация — заключается в научно обоснованном, последовательном классифицировании и ранжировании совокупности конкретных объектов стандартизации;

2) селекция — деятельность по отбору таких конкретных объектов, которые признаются *целесообразными* для дальнейшего производства и применения в общественном производстве;

3) симплификация — это деятельность по определению таких конкретных объектов, которые признаются *нецелесообразными* для дальнейшего производства и применения в общественном производстве;

4) типизация — деятельность по созданию типовых (образцовых) объектов: конструкций, технологических правил, форм документации;

5) оптимизация — заключается в нахождении оптимальных главных параметров (параметров назначения), а также значений других показателей качества и экономичности.

К специфическим методам стандартизации относятся унификация, агрегатирование, комплексная стандартизация и опережающая стандартизация.

Унификация продукции — деятельность по рациональному сокращению числа типов деталей, агрегатов одинакового функционального назначения.

Агрегатирование — метод конструирования и эксплуатации изделий, основанный на функциональной и геометрической взаимозаменяемости их основных узлов и агрегатов. Агрегатирование позво-

ляет многократно применять стандартные детали, узлы и агрегаты в новых модификациях изделий при изменении их конструкции.

Комплексная стандартизация (КС) — это стандартизация, при которой осуществляется целенаправленное и планомерное установление и применение системы взаимоувязанных требований как к самому объекту КС и его основным элементам (рис. 16), так и к материальным и нематериальным факторам, влияющим на объект, в целях обеспечения оптимального решения конкретной проблемы. КС следует понимать как систематизацию, оптимизацию и увязку всех взаимодействующих факторов, обеспечивающих экономически оптимальный уровень качества продукции в требуемые сроки.

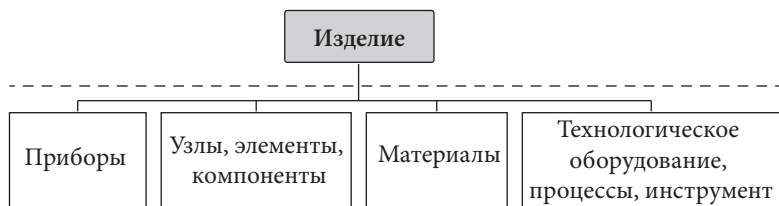


Рис. 16. Комплексная стандартизация изделия

Опережающая стандартизация (ОС) — это стандартизация, заключающаяся в установлении повышенных по отношению к уже достигнутому на практике уровню норм, требований к объектам стандартизации, которые, согласно прогнозам, будут оптимальными в последующее планируемое время.

Опережение может относиться как к изделию в целом, так и к наиболее важным параметрам и показателям его качества, методам и средствам производства, испытания, контроля и т. п.

1.6. Категории и виды стандартов

Масштабы различных отраслей народного хозяйства и сложные межотраслевые связи между многочисленными организациями и предприятиями вызвали необходимость создания комплексных систем стандартов. Использование таких стандартов обеспечивает

экономичность, высокое качество продукции (работ, услуг) и эффективность инженерного и управленческого труда. Все межотраслевые комплексные системы стандартов подразделяются на 3 группы:

1) система стандартов по организации труда, производства и управления;

2) система стандартов, обеспечивающих качество продукции (работ, услуг);

3) система стандартов социальной сферы.

В настоящее время действуют следующие межотраслевые системы стандартов, направленные на решение крупных народно-хозяйственных задач, обеспечивающих повышение эффективности производства высококачественной продукции. В табл. 2 приведены аббревиатуры и названия систем стандартов.

Таблица 2

Системы стандартов

Код	Аббревиатура	Название
1	—	Стандартизация в Российской Федерации
2	ЕСКД	Единая система конструкторской документации
3	ЕСТД	Единая система технологической документации
4	СПКП	Система показателей качества продукции
6	УСД	Унифицированные системы документации
7	СИБИД	Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу
8	ГСИ	Государственная система обеспечения единства измерений
9	ЕСЗКС	Единая система защиты от коррозии и старения
12	ССБТ	Система безопасности труда
14	ЕСТПП	Единая система технологической подготовки производства
15	СРПП	Система разработки и постановки продукции на производство
17	—	Система стандартов в области охраны природы и улучшения природных ресурсов

Код	Аббревиатура	Название
19	ЕСПД	Единая система программной документации
21	СПДС	Система проектной документации по строительству
22	—	Безопасность в чрезвычайных ситуациях
25	—	Расчеты и испытания на прочность
26	ЕССП	Единая система стандартов приборостроения
27	—	Система стандартов «Надежность в технике»
29	—	Система стандартов эргономических требований и эргономического обеспечения
34	—	Информационная технология
40	—	Система сертификации по ГОСТ Р
51	—	Система аккредитации в РФ

Рассмотрим подробно некоторые из них.

1. *Единая система конструкторской документации* (ЕСКД) устанавливает для всех организаций страны единый порядок организации проектирования, единые правила выполнения и оформления чертежей, что упрощает проектно-конструкторские работы, способствует повышению качества и уровня взаимозаменяемости изделий и облегчает чтение и понимание чертежей в разных организациях. Этим стандартам присвоен класс 2 (ГОСТ 2.001–93 [11]).

2. *Единая система технологической документации* (ЕСТД). Технологическая документация, как и конструкторская, в значительной степени определяет трудоемкость, продолжительность подготовки производства и качество продукции. Этим стандартам присвоен класс 3 (ГОСТ 3.1103–2011 [12]).

Технологическая документация является одним из важных факторов, обеспечивающих ускорение научно-технического прогресса, рост эффективности общественного производства и повышение качества выпускаемой продукции. Оформление технологической документации в соответствии со стандартами ЕСТД систематизирует информационный материал и способствует совершенствованию организации технологической подготовки производства.

3. *Единая система технологической подготовки производства* (ЕСТПП) — это установленная государственными стандартами система организации и управления процессом технологической подготовки производства, которая предусматривает широкое применение прогрессивных типовых технологических процессов, стандартной технологической оснастки, средств механизации и автоматизации производственных процессов, инженерно-технических и управленческих работ. ЕСТПП присвоен 14-й класс стандартов (ГОСТ 14.201–83 [13]).

Категории и виды стандартов разрабатываются на основе и по результатам научно-исследовательских, опытно-конструкторских, технологических и проектных работ с учетом лучших отечественных и зарубежных достижений в соответствующих областях науки и техники, требований международных, региональных и национальных стандартов других стран.

В зависимости от сферы действия и области применения стандарты по закону «О техническом регулировании» делятся на 4 категории (рис. 17) [5].

В зависимости от объектов стандартизации и содержания стандартов их подразделяют на виды и подвиды (рис. 18).

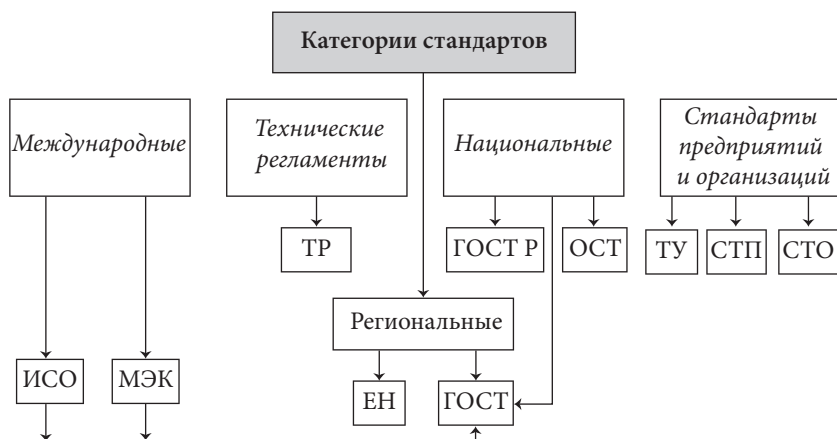


Рис. 17. Категории стандартов

Вид стандарта — это характеристика стандарта, определяемая его содержанием в зависимости от объекта стандартизации. Выделяют следующие виды стандартов [5]:

1) *основополагающие* — содержат общие положения для определенной области деятельности;

2) *на продукцию и услуги* — устанавливают требования к группам однородной продукции (услуг) или конкретной продукции (услуге);

3) *на работы (процессы)* — устанавливают требования к выполнению различного рода работ на отдельных этапах жизненного цикла продукции (услуги);



Рис. 18. Виды стандартов

4) *на методы контроля* — обеспечивают всестороннюю проверку всех обязательных требований к качеству продукции (услуг).

Основополагающие стандарты должны быть в основном комплексными стандартами и объединять взаимосвязанные стандарты, если они имеют общую целевую направленность и устанавливают согласованные требования к взаимосвязанным объектам стандартизации. Комплексные стандарты (ЕСКД, ЕСТД, ЕСДП, нормативные документы по организации Государственной системы стандартизации в России и др.) являются примером основополагающих стандартов [5].

Стандарты на продукцию (услуги) устанавливают требования к группам однородной продукции (услуг) или к конкретной продукции (услуге). Например:

- стандарты общих технических требований;
- стандарты параметров и (или) размеров;
- стандарты типов конструкции, размера, марки, сортамента;
- стандарты правил приемки и др.

Стандарты на процессы устанавливают требования к конкретным процессам, которые осуществляются на разных стадиях жизненного цикла продукции (проектирование, производство, потребление (эксплуатация), хранение, транспортирование, ремонт, утилизация).

Стандарты на процессы включают следующие нормативы:

- 1) требования к методам автоматизированного проектирования продукции, модульного конструирования;
- 2) схемы технологического процесса изготовления продукции;
- 3) требования к технологическим режимам и влияющим на них факторам;
- 4) правила потребления (эксплуатации);
- 5) общие требования к хранению, транспортированию, ремонту и утилизации;
- 6) требования безопасности для жизни и здоровья людей и т. д.

Особое внимание следует обратить на экологические требования. При проведении технологических операций стандартизации подлежат предельно допустимые нормы воздействий технологических процессов на природную среду. Эти воздействия могут быть

химическими (выброс вредных веществ), физическими (радиационное излучение), биологическими (заражение микроорганизмами) и механическими (разрушение).

Экологические требования включают:

- условия применения различных видов материалов и сырья, вредных для окружающей среды;
- параметры эффективности работы очистного оборудования предприятия;
- правила аварийных выбросов и ликвидацию их последствий, а также предельно допустимые нормы сбросов загрязняющих веществ со сточными водами.

1.7. Систематизация, кодирование и классификация

Основные работы, выполняемые при стандартизации:

- 1) систематизация объектов, явлений или понятий;
- 2) кодирование и классификация технико-экономической информации;
- 3) унификация и симплификация деталей, сборочных единиц, узлов, агрегатов, машин, приборов;
- 4) типизация конструкций, изделий и технологических процессов;
- 5) агрегатирование машин и других изделий.

Систематизация объектов, явлений или понятий преследует цель расположить их в определенном порядке и последовательности, в результате образуется четкая система, удобная для пользования. При систематизации необходимо учитывать взаимосвязь объектов. Наиболее простая форма систематизации — алфавитная система расположения объектов. Такую систему используют в различных справочниках. Кроме того, применяют порядковую нумерацию систематизируемых объектов или расположение их в хронологической последовательности (Росстандарт регистрирует стандарты по порядку номеров, после номера в каждом стандарте указывается год его утверждения или пересмотра).

Эффективное управление народным хозяйством предполагает своевременное получение, передачу и переработку большого количества разнообразной информации, объем которой с каждым годом растет. Для решения этих задач необходимо использовать автоматизированные системы управления народным хозяйством с применением вычислительной техники, которая работает с информацией, представленной только в закодированном виде, т. е. в виде сочетания различных цифр, букв. Кодирование информации предполагает обязательную систематизацию и классификацию.

Кодирование представляет собой образование по определенным правилам и присвоение кодов объекту или группе объектов, что позволяет заменить несколькими знаками (символами) наименования этих объектов. Применение кодов обеспечивает идентификацию объектов максимально коротким способом, т. е. с помощью минимального числа знаков. Следует отметить, что минимизация количества знаков, идентифицирующих объекты, способствует повышению эффективности сбора, учета, хранения, обработки информации.

Кодовое обозначение характеризуется:

- алфавитом кода;
- структурой кода;
- числом знаков — длиной кода;
- методом кодирования.

Алфавит кода представляет собой систему знаков (символов), составленных в определенном порядке, куда могут входить цифры, буквы и другие знаки, имеющиеся на клавиатуре печатающего устройства.

Различают цифровые, буквенные и буквенно-цифровые коды.

В отечественной и зарубежной практике кодирования информации широко применяют цифровые коды. При этом, как правило, используются десятичные коды, т. е. когда подмножество не превышает 10 объектов, код составляет один знак — от 0 до 9 включительно, а когда превышает 10 объектов — два знака — от 00 до 99 включительно и т. д. Установлено, что наибольшая эффективность в процессе обработки информации обеспечивается при применении цифровых кодов, состоящих из 5 и менее цифр.

Структурой кода называется графическое изображение последовательности расположения знаков кода и соответствующие этим знакам наименования уровней деления (рис. 19, 20).

Число знаков в коде определяется его структурой и зависит от количества объектов, входящих в подмножества, образуемые на каждом уровне деления. При определении числа знаков на каждом уровне деления необходимо иметь в виду возможность появления новых объектов и в связи с этим предусматривать резервные коды. Методы кодирования связаны с методами разделения множества на подмножества.

Коды должны удовлетворять следующим основным требованиям:

- быть идентификаторами, т. е. однозначно идентифицировать объекты и (или) группы объектов;
- иметь минимальное число знаков (минимальную длину), но в то же время достаточное для кодирования всех объектов (признаков) заданного множества;
- иметь достаточный резерв для кодирования вновь возникающих объектов кодируемого множества;
- быть удобными для использования человеком и для компьютерной обработки закодированной информации;

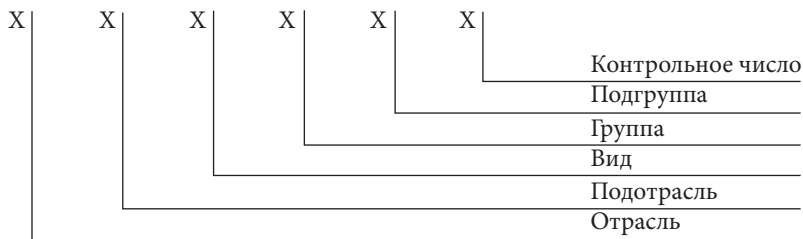


Рис. 19. Структура кода Общероссийского классификатора отраслей народного хозяйства

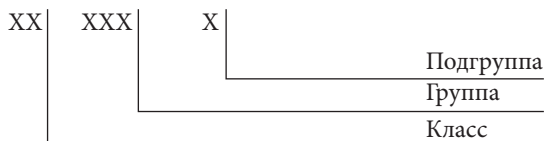


Рис. 20. Структура кода Общероссийского классификатора стандартов

— обеспечивать возможность автоматического контроля ошибок при вводе в компьютерные системы.

Классификационные методы кодирования разделяются на два типа: последовательные и параллельные (независимые).

Последовательный метод используется при иерархическом методе классификации, в этом случае множество разделяется на подмножества в нужной последовательности и кодовое обозначение строится по заданной структуре, определяющей последовательность и количественный состав признаков на каждом уровне деления.

К недостаткам метода относят зависимость кода от установленных правил образования, необходимость иметь резервные коды на случай включения дополнительных объектов, невозможность изменения состава и количества признаков, через которые идентифицируется объект.

Общероссийский классификатор продукции по видам экономической деятельности ОК 034–2014 (КПЕС-2008) [14]. Общероссийский классификатор продукции по видам экономической деятельности (ОКПД 2) входит в состав национальной системы стандартизации Российской Федерации.

ОКПД 2 построен на основе гармонизации со Статистической классификацией продукции по видам деятельности в Европейском экономическом сообществе (КПЕС 2008) — *Statistical Classification of Products by Activity in the European Economic Community*, 2008 version (СРА 2008). Особенности, отражающие потребности российской экономики по детализации продукции, учитываются в группировках ОКПД 2 с 7–9-разрядными кодами [14].

Объектом классификации в ОКПД 2 является продукция (услуги, работы). ОКПД 2 предназначен для обеспечения информационной поддержки задач, связанных:

- с классификацией и кодированием продукции (услуг, работ) для целей государственной статистики;
- разработкой нормативных правовых актов, касающихся государственного регулирования отдельных видов экономической деятельности;
- реализацией комплекса учетных функций в рамках работ по государственной статистике, связанных с обеспечением потреб-

ностей органов государственной власти и управления в информации о продукции по видам экономической деятельности при решении аналитических задач;

- обеспечением системы государственной контрактации и оптовой торговли на внутреннем рынке;

- подготовкой статистической информации для сопоставлений на международном уровне;

- размещением заказов на поставки товаров, выполнение работ (оказание услуг) для государственных и муниципальных нужд;
- налогообложением;

- обеспечением классификации основных фондов, используемой в Общероссийском классификаторе основных фондов;

- стандартизацией и обязательным подтверждением соответствия продукции;

- классификацией и кодированием услуг, оказываемых населению хозяйствующими субъектами.

В ОКПД 2 использованы иерархический метод классификации и последовательный метод кодирования. Код состоит из 2–9 цифровых знаков, и его структура может быть представлена в следующем виде:

- XX.X — подкласс,
- XX.XX — группа,
- XX.XX.X — подгруппа,
- XX.XX.XX — вид,
- XX.XX.XX.XX0 — категория,
- XX.XX.XX.XXX — подкатегория.

В тех случаях, когда не производится деление вида на категории, т. е. не осуществляется детализация продукции (услуг, работ) на национальном уровне, 7–9-й знаки кода имеют значение «0» (ноль), а в тех случаях, когда деление производится, 7–8-й знаки кода имеют значение, отличное от «0» (ноля) [14].

Детализация на нижней ступени классификационного деления осуществляется только в тех случаях, когда производится деление категории продукции (услуг, работ) на несколько подкатегорий.

Примеры обозначений по ОК 034–2014 (КПЕС-2008) [14]

Код раздела	Наименование раздела
20	Вещества химические и продукты химические
20.1	Вещества химические основные, удобрения химические и азотные, пластмассы и синтетический каучук в первичных формах
20.12.21	Красители органические синтетические и составы на их основе; продукты синтетические органические, используемые в качестве препаратов флуоресцентных отбеливающих или люминофоров; лаки цветные (пигментные) и препараты на их основе
20.12.21.110	Красители органические синтетические и составы на их основе
20.12.21.122	Продукты синтетические органические, используемые в качестве люминофоров
20.12.21.130	Лаки цветные (пигментные) и препараты на их основе
21	Средства лекарственные и материалы, применяемые в медицинских целях
21.1	Субстанции фармацевтические
21.10.10	Кислота салициловая, кислота О-ацетилсалициловая, их соли и эфиры сложные
21.10.10.110	Кислота салициловая и ее соли
21.10.10.130	Эфиры сложные салициловой и О-ацетилсалициловой кислот
21.10.5	Провитамины, витамины и гормоны; гликозиды и алкалоиды растительного происхождения и их производные; антибиотики
21.10.51.110	Провитамины, витамины и их производные
21.10.51.120	Витамины и их производные
21.10.51.122	Поливитамины
21.10.54	Антибиотики
21.10.54.110	Пенициллины и их производные
21.10.54.130	Тетрациклины и их производные

Параллельный метод кодирования используется при фасетной классификации объектов, когда признаки классификации выбираются независимо друг от друга. Признак классификации называют *фасет* (*facet* — рамка). Структура кодового обозначения определяется фасетной формулой. Фасетная система классификации представляет собой таблицу, названия столбцов в которой соответствуют выбранным фасетам. В каждой клетке таблицы находится конкретное значение фасета. При классификации каждому объекту присваивают конкретные значения из фасетов. Параллельный метод широко применяется при машинной обработке информации и при решении технико-экономических задач, характер которых часто меняется и возникает необходимость анализировать различные множества объектов. К недостаткам фасетной системы классификации следует отнести сложность ее построения, поскольку приходится учитывать множество классификационных признаков (фасет) [14].

2. ВВЕДЕНИЕ В СЕРТИФИКАЦИЮ

Термин «сертификация» впервые был сформулирован специальным Комитетом ИСО по вопросам сертификации — СЕРТИКО (ныне — КАСКО) и включен в Руководство № 2 ИСО (ИСО/МЭК 2) версии 1982 г.: *«Сертификация соответствия представляет собой действие, удостоверяющее посредством сертификата соответствия или знака соответствия, что изделие или услуга соответствуют определенным стандартам или другому нормативному документу»*.

Система сертификации ГОСТ Р дает следующее определение понятия сертификации соответствия: это *«действие третьей стороны, доказывающее, что обеспечивается необходимая уверенность в том, что должным образом идентифицированная продукция, процесс или услуга соответствует конкретному стандарту или другому нормативному документу»*.

Стороны сертификации показаны на рисунке (см. прил., ил. 5).

2.1. Основные понятия

Система сертификации — совокупность правил выполнения работ по сертификации, ее участников и правил функционирования системы сертификации в целом.

Оценка соответствия — прямое или косвенное определение соблюдения требований к объекту.

Подтверждение соответствия — документальное удостоверение соответствия продукции или иных объектов, процессов производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ или оказания услуг требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров.

Форма подтверждения соответствия — определенный порядок документального удостоверения соответствия продукции или иных объектов, процессов производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ или оказания услуг требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров.

Декларирование соответствия — форма подтверждения соответствия продукции требованиям технических регламентов.

Декларация о соответствии — документ, удостоверяющий соответствие выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов.

Заявитель — физическое или юридическое лицо, осуществляющее обязательное подтверждение соответствия и отвечающее за качество и безопасность продукции.

Орган по сертификации — юридическое лицо или индивидуальный предприниматель, аккредитованные в установленном порядке для выполнения работ по сертификации.

Идентификация продукции — установление тождественности характеристик продукции ее существенным признакам.

Знак обращения на рынке — обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов.

Изображение знака обращения на рынке устанавливается Правительством РФ. Знак обращения не является специальным защищенным знаком и наносится в информационных целях.

2.2. Система сертификации

Система сертификации — совокупность участников сертификации, осуществляющих сертификацию по правилам, установленным в этой системе. Система сертификации в РФ получает юридическую силу только путем регистрации в Государственном реестре, который ведется Росстандартом. Система сертификации для обязательной оценки соответствия может быть создана только федеральным органом исполнительной власти (ФОИВ), в то время как система добровольной сертификации может быть создана юридическим лицом или индивидуальным предпринимателем, которые устанавливают перечень объектов, подлежащих сертификации, правила выполнения работ и порядок их оплаты, определяют участников этой системы [5]. Она также должна быть зарегистрирована ФОИВ (Росстандартом), который ведет единый Реестр зарегистрированных систем добровольной сертификации (СДС) (например, система добровольной сертификации «Регистр оценки соответствия»; см. прил., ил. 6).

Система сертификации формулирует правила проведения работ по сертификации, которые обязательно должны содержать [5]:

- 1) порядок идентификации продукции (услуг);
- 2) порядок выдачи сертификата;
- 3) форму документа — сертификата соответствия;
- 4) схемы сертификации;
- 5) порядок аудита продукции, сертифицированной по правилам системы;
- 6) порядок оценки соответствия объектов сертификации требованиям нормативных документов.

2.3. Структура системы сертификации

Высшим государственным контролирующим органом любой системы сертификации в РФ в соответствии с законодательством является Росстандарт России.

Систему сертификации однородной продукции возглавляет юридическое лицо — центральный орган, который организует и координирует работу в системе сертификации однородной продукции (рис. 21).

Основными участниками системы сертификации являются органы по сертификации, а также испытательные лаборатории, осуществляющие идентификацию и проверку соответствия продукции заявленным свойствам и требованиям нормативных документов.

Орган по сертификации — юридическое лицо или индивидуальный предприниматель, аккредитованные в установленном порядке для выполнения работ по сертификации и получившие аттестат аккредитации органа по сертификации (см. прил., ил. 7) на определенный срок действия. Аттестат создается на номерном бланке, у которого есть защита от подделок.

Орган по сертификации выполняет следующие функции:

- 1) осуществляет подтверждение соответствия;
- 2) выдает сертификаты соответствия;
- 3) предоставляет заявителям право на применение знака соответствия;

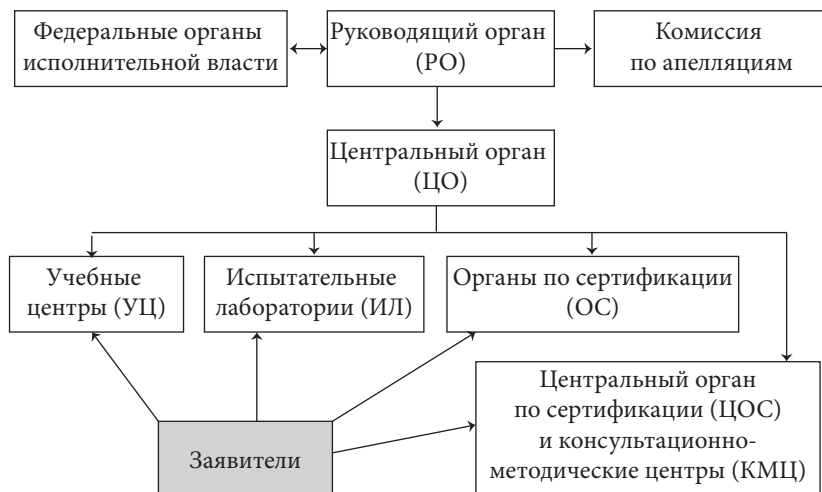


Рис. 21. Структура системы сертификации в России

4) приостанавливает или прекращает действие выданных им сертификатов соответствия.

Орган по сертификации принимает решение о выдаче сертификата на основании результатов испытаний, проведенных испытательной лабораторией, результатов сертификации системы качества или производства заявителя, проведенной органом по сертификации системы качества, или результатов собственной оценки состояния производства. Для осуществления работ по сертификации органы по сертификации и испытательные лаборатории аккредитуются в установленном порядке в центральном органе системы и осуществляют свою деятельность в соответствии с их областями аккредитации. За разрешительными документами органа по сертификации и испытательной лаборатории заявитель может обращаться в территориальные сертификационные центры.

Таким образом, еще одним участником системы сертификации является заявитель сертификации, который собирается пройти процедуру подтверждения соответствия по правилам выбранной им системы сертификации. В роли заявителя могут быть производители (российские и зарубежные), исполнители и поставщики (в том числе импортеры). Заявители сертификации:

1) направляют заявку на проведение сертификации, в соответствии с правилами представляют продукцию и документацию, необходимую для проведения сертификации;

2) обеспечивают соответствие продукции требованиям нормативной документации (НД);

3) маркируют сертифицированную продукцию знаком соответствия по правилам системы сертификации;

4) применяют сертификат и знак соответствия, руководствуясь законодательными актами РФ и правилами системы;

5) извещают орган по сертификации об изменениях, внесенных в техническую документацию и процесс производства сертифицированной продукции.

В состав системы сертификации входит также комиссия по апелляциям, которая формируется центральным органом по сертификации для рассмотрения жалоб и решения спорных вопросов, возникающих при проведении сертификации, из представителей

Росстандарта, соответствующих министерств и ведомств, органов по сертификации, испытательных лабораторий, изготовителей сертифицируемой продукции и заинтересованных надзорных органов, а также представителей общественных организаций. Комиссия в установленный правилами конкретной системы срок рассматривает апелляцию и извещает подателя апелляции о принятом решении.

2.4. Национальные системы сертификации

В зависимости от заинтересованности сторон системы сертификации бывают национальными, региональными, международными.

Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт) является национальным органом по сертификации.

Системы сертификации могут быть обязательными (всего в России их 20) и добровольными (зарегистрировано около 100, например, СДС РОС, системы ХАССП и ИСО).

К обязательным системам сертификации относятся:

- система сертификации ГОСТ Р (система ГОСТ Р), поднадзорна Росстандарту;
- система продукции и услуг в области пожарной безопасности (система МЧС), поднадзорна Министерству чрезвычайных ситуаций;
- система сертификации иммунобиологических препаратов, поднадзорна Роспотребнадзору;
- ведомственные системы сертификации для различных видов транспорта;
- системы сертификации средств защиты информации;
- системы «Электросвязь» и другие системы.

Сертификация — основной достоверный способ доказательства соответствия продукции (процесса, услуги) заданным требованиям НД.

Достоверность и беспристрастность являются выходными данными (показателями качества) сертификации.

Достоверность оценки соответствия объекта сертификации требованиям НД определяется технической компетентностью органов по сертификации и испытательных лабораторий, проводящих оценку.

Беспристрастность в получении результатов сертификации зависит от степени независимости заинтересованных сторон — производителя и потребителя.

Механизм достижения соответствия этим критериям заложен в «петле качества», которая представляет собой модель взаимодействия элементов полного цикла производства продукции (процесса, услуги), влияющих на ее качество. В стандартах ИСО дается разъяснение: «петля качества» — это схематическое изображение определенной последовательности процессов, которые осуществляются на всех этапах жизненного цикла продукции (процесса, услуги), она имеет вид круга (рис. 22–24).

«Петля качества» демонстрирует, как и с использованием каких видов деятельности реализуется влияние на качество продукции на разных стадиях ее жизненного цикла.

На стадии маркетинга (изучения спроса) качество процесса сертификации обеспечивается анализом и выбором системы сертификации согласно правилам, по которым будет проводиться оценка соответствия и определение области аккредитации органа по сертификации и испытательных лабораторий. На этом этапе необходимо учитывать проблемы признания результатов испытаний и сертификации на конкретные виды продукции и услуг в разных странах.

На стадии проектирования процесса сертификации должны быть учтены все факторы, влияющие на качество: пожелания клиентов, требования законодательства, а также организационные, технические и научно-методические аспекты деятельности органов по сертификации и испытательных лабораторий.

Ресурсы, необходимые для проведения сертификации, включают наличие в органе сертификации и испытательной лаборатории: квалифицированного персонала; специализированных помещений; фонда нормативных документов; средств измерений, испытаний и контроля; современной оргтехники. Ресурсы для сертификации должны отвечать установленным требованиям, их соответствие

проверяется при аккредитации органов по сертификации и испытательных лабораторий.

Процессы сертификации, например, отбор образцов для испытаний, проведение инспекционного контроля или обработка заявки, должны гарантировать уверенность в достижении достоверности и беспристрастности сертификации. Все процессы необходимо планировать так, чтобы существовала возможность внутренних и внешних проверок качества работ (аудитов), проведения корректирующих мероприятий.

Важными являются процессы документирования и сохранения архивов всех процессов, а также обеспечение конфиденциальности информации, содержащей коммерческую тайну.

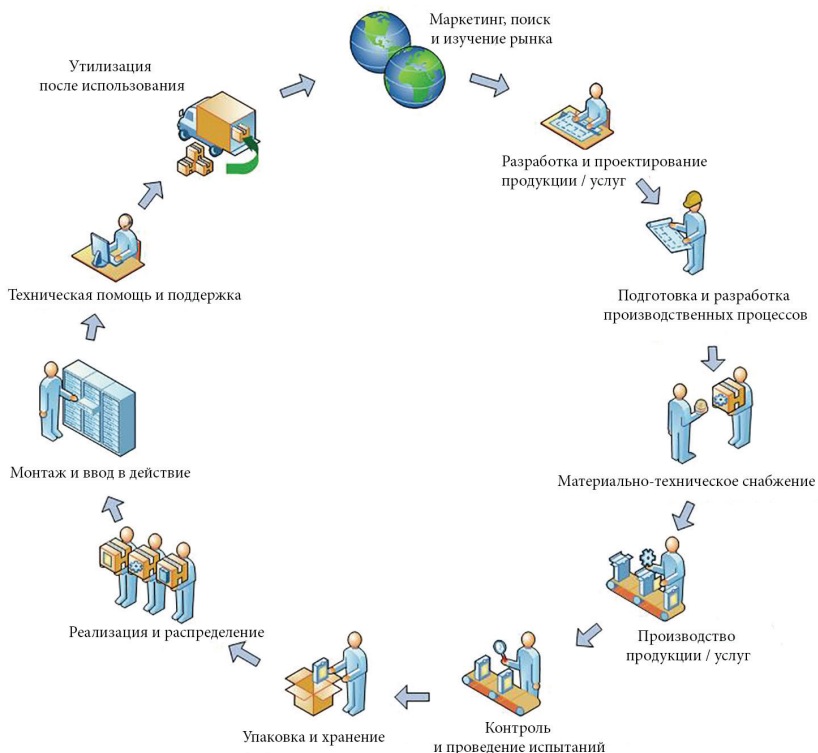


Рис. 22. Модель «петли качества» (стадии жизненного цикла продукции)

Проведение сертификации заключается в испытании образцов продукции (услуг), оценке систем качества и принятии решений об их соответствии. Процесс сертификации должен соответствовать правилам системы сертификации, выбранной схеме и внутренним инструкциям органа по сертификации или испытательной лаборатории.

Обеспечение качества сертификации невозможно без проведения контроля процессов оценки соответствия. Это достигается наличием систем периодического внутреннего и внешнего аудита. Внутренний аудит выполняют работники органа по сертификации или испытательной лаборатории, чаще его осуществляет специально назначенный ответственный за качество. По результатам аудита руководство проводит соответствующие корректирующие мероприятия.



Рис. 23. «Петля качества» услуги

Внешний аудит осуществляют органы по аккредитации в рамках инспекционного контроля или независимые эксперты. Все виды контроля проводятся на основе статистических методов. Окончательный контроль результатов сертификации осуществляется при принятии решения о выдаче сертификата.

На стадии оформления сертификата соответствия и лицензии на право использования знака соответствия должны соблюдаться требования к форме и содержанию, обеспечивающие их максимальную информативность и значимость.

Каждый сертификат (см. прил., ил. 8), независимо от системы сертификации, должен иметь: название объекта сертификации; нормативный документ, которому он соответствует; название органа по сертификации, который выдал сертификат; дату выдачи; срок действия; отметку об аккредитации органа по сертификации.



Рис. 24. «Петля качества» процесса сертификации

Качество после сертификационной деятельности определяется следующими элементами «петли качества»:

- реестром сертифицированной продукции, услуг, систем качества или персонала, который должен содержать всю необходимую информацию об объекте сертификации и быть доступным широкому кругу пользователей;

- инспекционным контролем за сертифицированной продукцией со стороны органа по сертификации;

- информационной деятельностью органа по сертификации, которая заключается в предоставлении общественности сведений о результатах сертификации, обмене опытом о проведении сертификации на национальном и международном уровнях между заинтересованными структурами.

По истечении срока действия сертификата соответствия заявитель может принять решение о новой сертификации, которая предусматривает повторение всех процедур «петли качества», но с учетом фактора времени.

Сертификат соответствия — документ, выдачей которого завершается процесс сертификации. Такое название имеют все сертификаты, выдаваемые в системах обязательной и добровольной сертификации.

Знак соответствия — знак, зарегистрированный в установленном порядке, которым по правилам, установленным в данной системе сертификации, подтверждается соответствие маркированной им продукции установленным требованиям (рис. 25). Знак соответствия должен быть обязательно зарегистрирован в установленном порядке в Росстандарте.

Нормативно-методическая база сертификации

Основопологающим документом в РФ в области сертификации является ФЗ «О техническом регулировании» от 27.12.2007 г. № 184 [5]. Он устанавливает правовые основы обязательной и добровольной сертификации продукции, услуг и иных объектов в РФ, а также права, обязанности и ответственность участников сертификации (рис. 26).

Нормативно-методическая база сертификации включает (рис. 27) [5]:

- совокупность нормативных документов, на соответствие требованиям которых проводится сертификация продукции и услуг, а также документов, устанавливающих методы проверки соблюдения этих требований;

- комплекс организационно-методических документов, определяющих правила и порядок проведения работ по сертификации.



Маркировка такого вида указывает на то, что продукция не подлежит обязательной сертификации в РФ и на нее получен добровольный сертификат соответствия, о чем свидетельствует круговая надпись «Добровольная сертификация».



Аналогичный знак соответствия РСТ, но без информации о сертификационном центре, оформившем документ, ставится на продукцию, которая подверглась декларированию соответствия. Следует знать о том, что этот знак ставится только на ту продукцию, качество которой, в соответствии с законом РФ, должно быть подтверждено декларацией в обязательном порядке.



Такого вида знак, нанесенный на продукцию, показывает ее соответствие какому-либо принятому в РФ или Таможенном союзе техническому регламенту. Продукция маркируется после получения соответствующего сертификата.



Этот знак соответствия ставится на продукцию, для которой была проведена процедура обязательной сертификации. Отличительной особенностью знака является информация о сертификационном органе, выдавшем сертификат соответствия. Эти сведения указывают под графическим изображением знака РСТ.

Рис. 25. Знаки соответствия, применяемые в РФ

Принципы сертификации:

- 1) добровольность;
- 2) бездискриминационный доступ к участию в процессах сертификации;
- 3) объективность оценок;
- 4) воспроизводимость результатов оценок;
- 5) конфиденциальность;
- 6) информативность;
- 7) специализация органов по сертификации;
- 8) обязательность проверки выполнения требований, предъявляемых к продукции (услуге) в законодательной сфере;
- 9) достоверность доказательств со стороны заявителя соответствия системы качества нормативным требованиям.

Добровольность. Сертификация проводится только по инициативе заявителя (при наличии от него письменной заявки, если иное не предусмотрено законом) [5].

Бездискриминационный доступ к участию в процессах сертификации. Например, к сертификации в системе добровольной сертификации «Регистр оценки соответствия» (СДС РОС) допускаются все организации, подавшие заявку на сертификацию и признающие принципы, требования и правила, установленные в СДС РОС [5].

Объективность оценок обеспечивается независимостью органа по сертификации и экспертов от заявителя или других сторон,



Рис. 26. Положения Федерального закона
«О техническом регулировании»

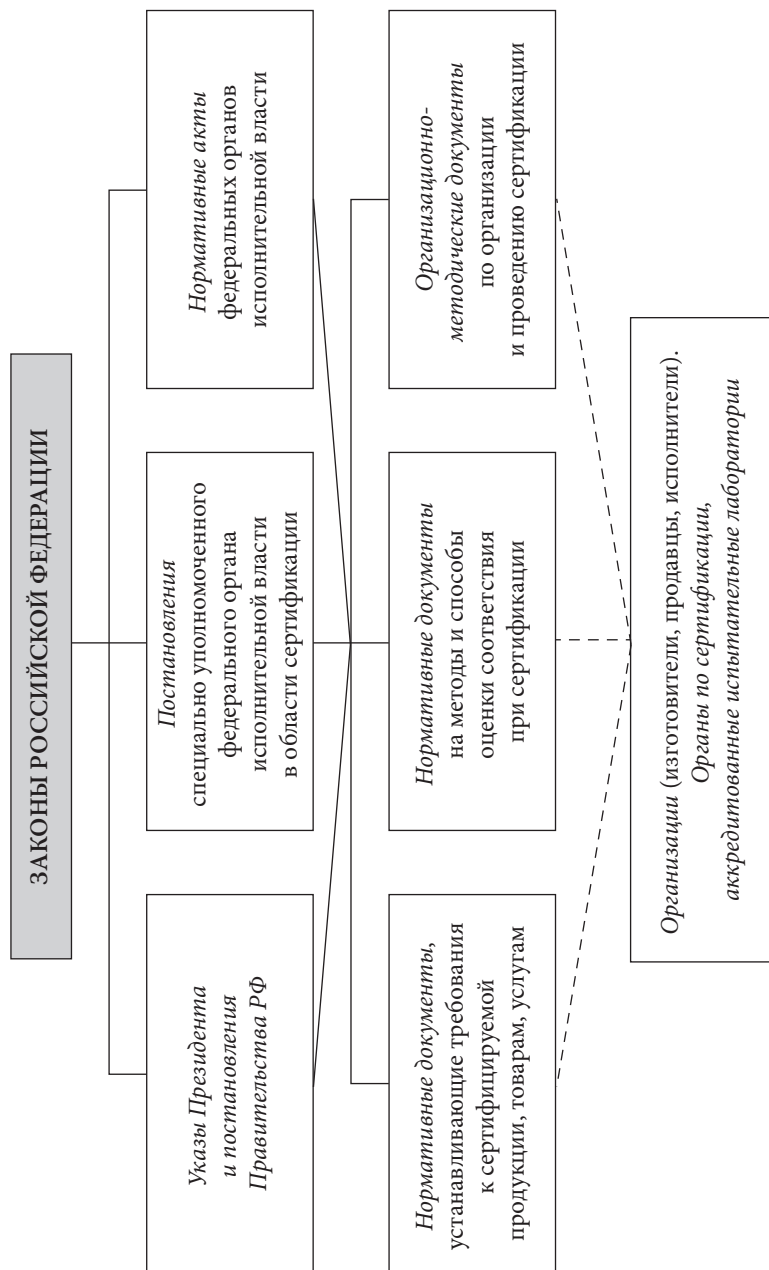


Рис. 27. Структура законодательной и нормативной базы сертификации

заинтересованных в результатах оценки и сертификации. Кроме того, она обусловлена компетентностью экспертов (эксперт должен быть аттестован на право проведения сертификации систем качества или производств и зарегистрирован в Государственном реестре Росстандарта) [5].

Воспроизводимость результатов оценок обеспечивается применением правил и процедур, основанных на единых требованиях; проведением оценок на основе фактических данных; документальным оформлением результатов оценок и сертификации; четкой организацией системы учета и хранения документации органом по сертификации [5].

Конфиденциальность. Орган по сертификации, его эксперты должны соблюдать конфиденциальность информации об организациях, полученной на всех этапах сертификации, а также выводов, характеризующих состояние производства и соответствие персонала.

Условие конфиденциальности информации не соблюдают только в тех случаях, когда продукция (услуга), а также условия производства представляют угрозу здоровью потребителей и опасность для окружающей среды [5].

Информативность. Должна обеспечиваться ежегодная публикация официальной информации о сертифицированных системах качества (производства) организаций. Кроме того, в оперативных источниках информации (периодических изданиях Росстандарта и его научно-исследовательских институтов) должна публиковаться текущая информация о сертификации или об аннулировании сертификатов систем качества (производств) организаций [5].

Участниками сертификации являются органы сертификации, испытательная лаборатория и заявитель (рис. 28).

Объектами сертификации могут быть продукция, предприятия, системы качества, услуги, персонал, рабочие места и др.

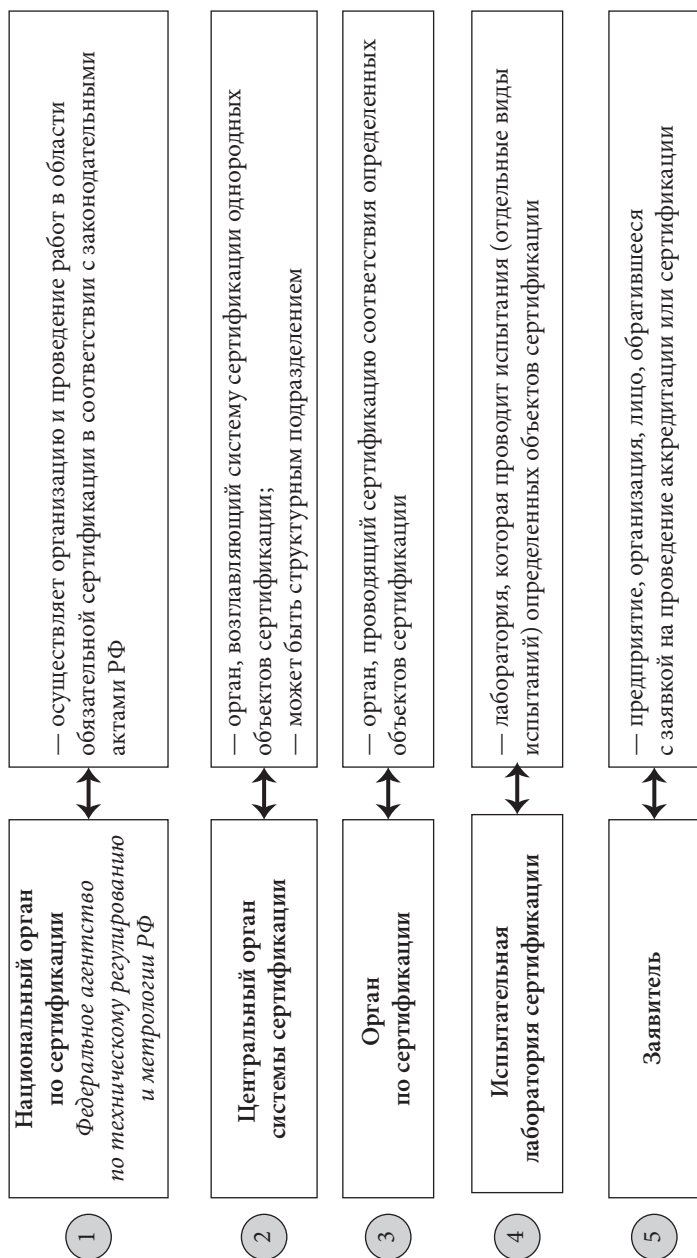


Рис. 28. Участники сертификации

2.5. Виды сертификации

Сертификация соответствия может быть обязательной или добровольной (рис. 29, 30). Обязательное подтверждение соответствия проводится только в случаях, установленных специальными техническими регламентами (ТР) и исключительно на соответствие их требованиям [5].

Обязательная сертификация распространяется на продукцию и услуги, связанные с обеспечением безопасности окружающей среды, жизни, здоровья и имущества человека. Объектом обязательного подтверждения соответствия может быть только продукция, выпускаемая в обращение на территории РФ. Законодательно закрепленные требования к этим товарам должны выполняться всеми производителями на внутреннем рынке и импортерами при ввозе



Рис. 29. Виды сертификации

на территорию России. Номенклатура товаров и услуг, подлежащих обязательной сертификации в РФ, определяется Росстандартом. Область распространения обязательной сертификации в РФ приведена в табл. 4 [5].

Нормативную базу обязательной сертификации продукции в переходный период составляют национальные стандарты, санитарные правила и нормы (СанПиНы), строительные нормы и правила (СНиПы), а также другие документы, которые устанавливают обязательные требования к продукции в соответствии с законодательством РФ.

Добровольная сертификация проводится тогда, когда государством не предусмотрено строгое соблюдение требований су-



Рис. 30. Схема оценки соответствия объектов

ствующих стандартов или другой нормативной документации на продукцию (услуги или процессы), т. е. когда стандарты или нормы не касаются требований безопасности и носят добровольный характер для товаропроизводителя (табл. 5) [5].

Таблица 4

Объекты обязательной сертификации

Продукция	Услуги
Товары машиностроительного комплекса	Бытовые
Товары электротехнической, электронной и приборостроительной промышленности	Пассажирского транспорта
Медицинская техника	Связи
Медикаменты, химико-фармацевтическая продукция медицинского назначения	Туристические и экскурсионные
Товары сельскохозяйственного производства и пищевой промышленности	Торговли
Товары легкой промышленности	Общественного питания
Товары сырьевых отраслей и деревообработки	Прочие
Средства индивидуальной защиты органов дыхания	
Тара	
Изделия пиротехники	
Ветеринарные биологические препараты	

Таблица 5

**Основные особенности добровольной сертификации в рамках
Федерального закона «О техническом регулировании»**

Показатели	Характеристика
Цель сертификации	Повышение конкурентоспособности продукции, работ, услуг, иных объектов на российском и международном рынке
Принципы сертификации	Осуществляется по инициативе заявителя в рамках системы добровольной сертификации;

Показатели	Характеристика
	<p><i>организуется</i> любым юридическим лицом и (или) индивидуальным предпринимателем или несколькими юридическими лицами (индивидуальными предпринимателями), создавшими систему добровольной сертификации;</p> <p><i>проводится в отношении</i> продукции, процессов ее производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, работ и услуг, а также иных объектов договора между заявителем и органом по сертификации;</p> <p><i>проводится на соответствие</i> требованиям стандартов, систем добровольной сертификации или договоров</p>
Регистрация	Осуществляется федеральным органом исполнительной власти по техническому регулированию в добровольном порядке

Добровольное подтверждение соответствия осуществляется по инициативе заявителя на условиях договора между заявителем и органом по сертификации для установления соответствия национальным стандартам, стандартам организаций (СТО), системам добровольной сертификации, условиям договоров. Порядок применения добровольного подтверждения соответствия определяется системой добровольной сертификации.

Проведение добровольной сертификации ограничивает доступ на рынок некачественных изделий, при этом она не подменяет обязательную и ее результаты не являются основанием для запрета (поставки) продукции [5].

В последние годы широко распространена добровольная сертификация систем качества на соответствие международным стандартам серии ИСО 9000, которые устанавливают требования к процессам управления качеством на предприятиях. Серия ИСО 9000 включает 5 взаимосвязанных стандартов (9000–9004), они устанавливают общие требования к системе качества предприятия на этапах жизненного цикла продукции: при проектировании, разработке, производстве, контроле, испытании и обслуживании продукции.

Формы подтверждения соответствия в России указаны на рис. 31.

Конкретная схема, которая используется для подтверждения соответствия — декларирование соответствия или сертификация, прописывается техническим регламентом.

К объектам добровольной сертификации относятся продукция, услуги, системы качества предприятий, системы экологического управления и персонал (рис. 32).

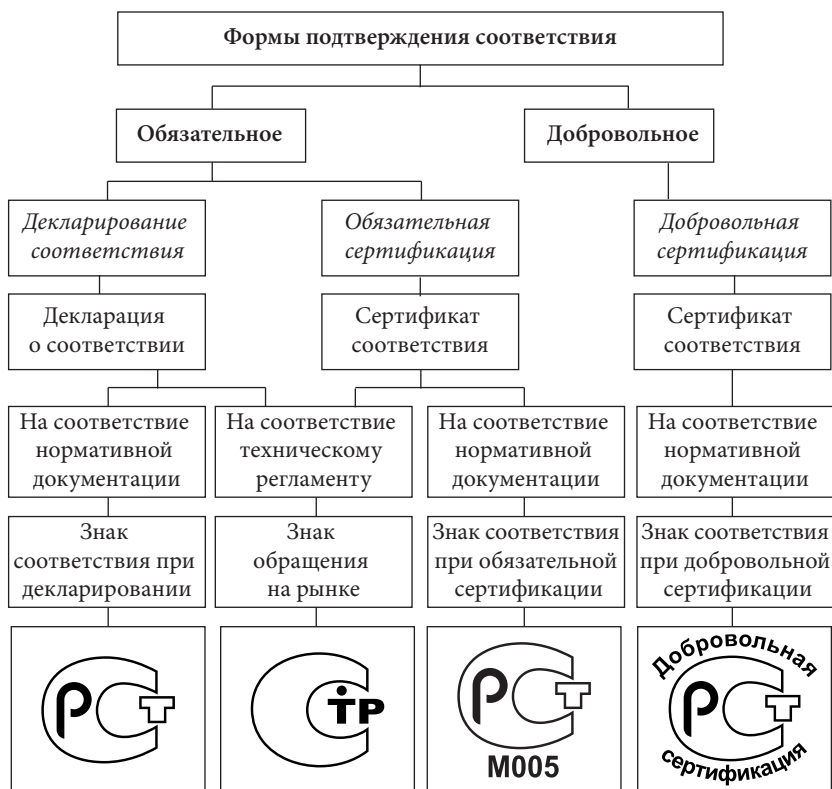


Рис. 31. Формы подтверждения соответствия в РФ

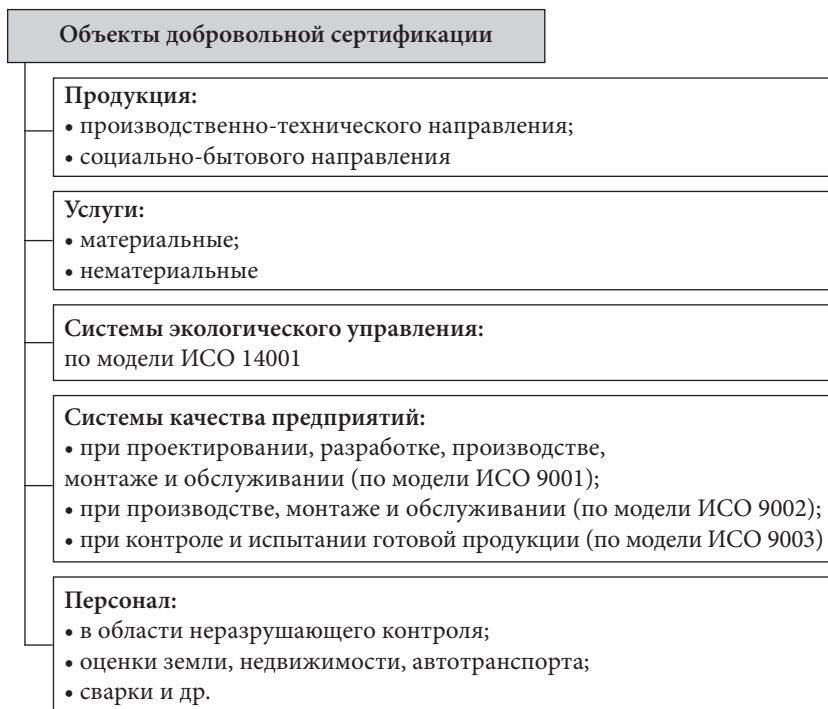


Рис. 32. Объекты добровольной сертификации

2.6. Основные этапы процесса сертификации

Схема сертификации — это состав и последовательность действий третьей стороны при оценке соответствия продукции, услуг, систем качества и персонала. Обобщенная схема процесса сертификации представлена на рис. 33. Схемы сертификации продукции могут отличаться друг от друга по следующим параметрам [5]:

- 1) условия проведения испытаний (могут меняться — от рассмотрения документов до сплошного контроля);
- 2) проверка производства (может не проводиться вообще, а могут быть сертифицированы все производственные процессы);



Рис. 33. Схема организации работ по сертификации

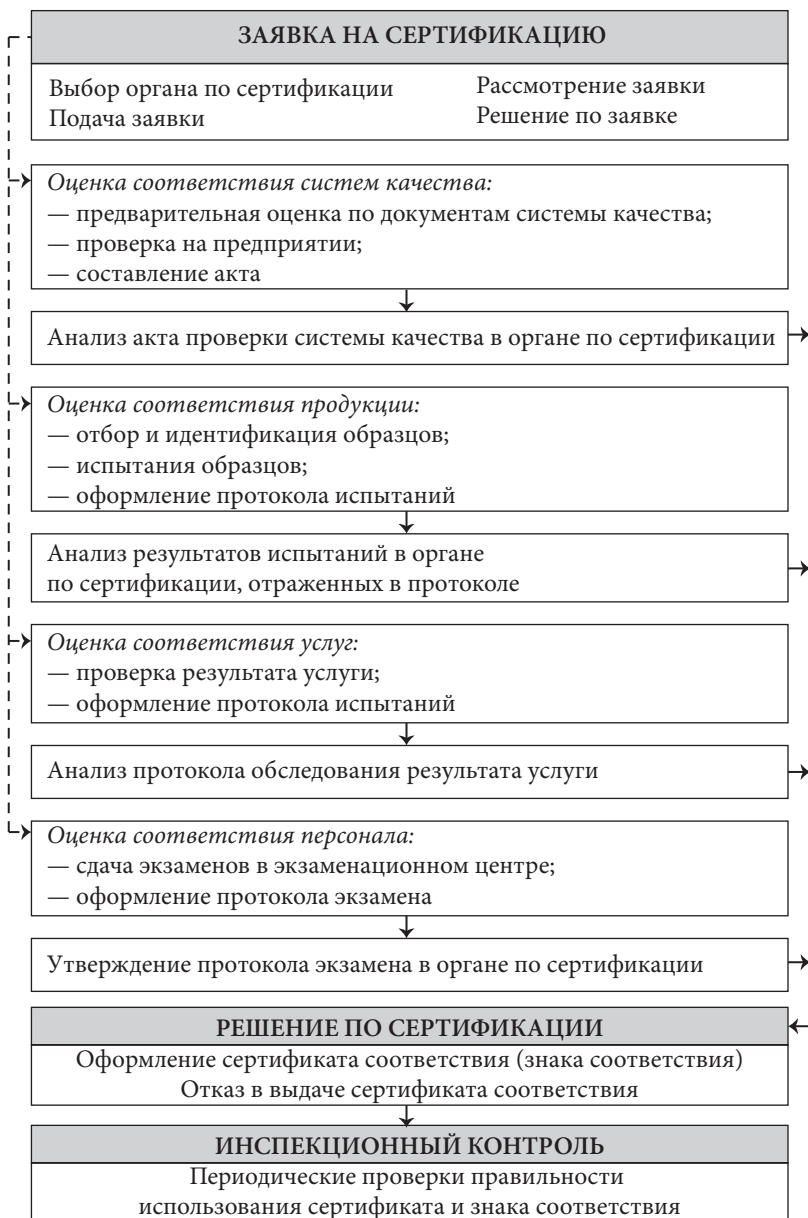


Рис. 34. Основные этапы сертификации

3) инспекционный контроль сертифицированной продукции (от полного отсутствия до контроля за стабильностью условий производства).

Формы и схемы подтверждения соответствия могут устанавливаться только техническим регламентом с учетом степени риска недостижения целей ТР.

В ТР может быть установлено несколько схем (по выбору заявителя) для одной и той же продукции.

Следует отметить, что основные этапы процесса сертификации не меняются и не зависят от вида и объекта сертификации (рис. 34).

Непосредственную работу по сертификации проводят эксперты. Эксперт по сертификации — специалист, аттестованный в установленном порядке для проведения работ по сертификации в определенной области [5].

3. СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СЕРТИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

3.1. Стандартизация лекарственных средств. Контрольно-разрешительная система обеспечения качества лекарственных средств

Стандартизация лекарственных средств (ЛС) — разработка и применение унифицированных требований и методов исследования лекарственных форм (стандартов).

Стандарт качества лекарственных средств — нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества лекарственных средств, утверждаемый Минздравом России.

Стандарты качества ЛС подразделяются на две категории:

- государственные стандарты качества ЛС: общая фармакопейная статья (ОФС) и фармакопейная статья (ФС);
- фармакопейная статья предприятия (ФСП).

На всех этапах создания и использования ЛС контроль его качества осуществляют: отдел технического контроля предприятия-изготовителя (ОТК) или отдел контроля качества (ОКК), заводские лаборатории, контрольно-аналитические лаборатории, в аптеке — провизоры.

Государственная система контроля качества ЛС называется контрольно-разрешительной системой Минздрава России, она включает две структурные единицы:

- Департамент государственного контроля качества ЛС и медицинской техники (далее — Департамент) (рис. 35);
- Управление обеспечения лекарствами и медицинскими изделиями (далее — Управление).

К функциям Департамента относится регистрация ЛС. Регистрации и перерегистрации подлежат:

- новые лекарственные средства (субстанции, монопрепараты, комплексные препараты);
- новые комбинации ЛС, зарегистрированные ранее;
- ЛС, зарегистрированные ранее, но произведенные в новых лекарственных формах, с новой дозировкой или с другим составом вспомогательных веществ;
- воспроизведенные ЛС (дженерики) и т. д.

После разработки в лаборатории потенциальное ЛС проходит доклинические испытания и на его субстанцию и лекарственную форму (ЛФ) составляют проект фармакопейной статьи (временная фармакопейная статья, ВФС). В Департамент подают проект ФС и отчет по доклиническим испытаниям. Экспертизу этих материалов проводит Научный центр экспертизы и государственного контроля качества, действующий при Департаменте. В научный центр входят институты и комитеты.

Президиум Фармакопейного комитета рекомендует ФС к регистрации после экспертизы регистрационных документов, регистрацию проводит Департамент государственного контроля.

После проведения доклинических испытаний и утверждения ФС назначают клинические испытания ЛС. В случае положительных результатов клинических испытаний Фармакологический комитет принимает решение об утверждении лекарственного средства.

3.1.1. Государственный контроль качества

После регистрации все лекарственные средства проходят государственный контроль качества. В соответствии с требованиями Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ст. 9, п. 1), «государственному контролю

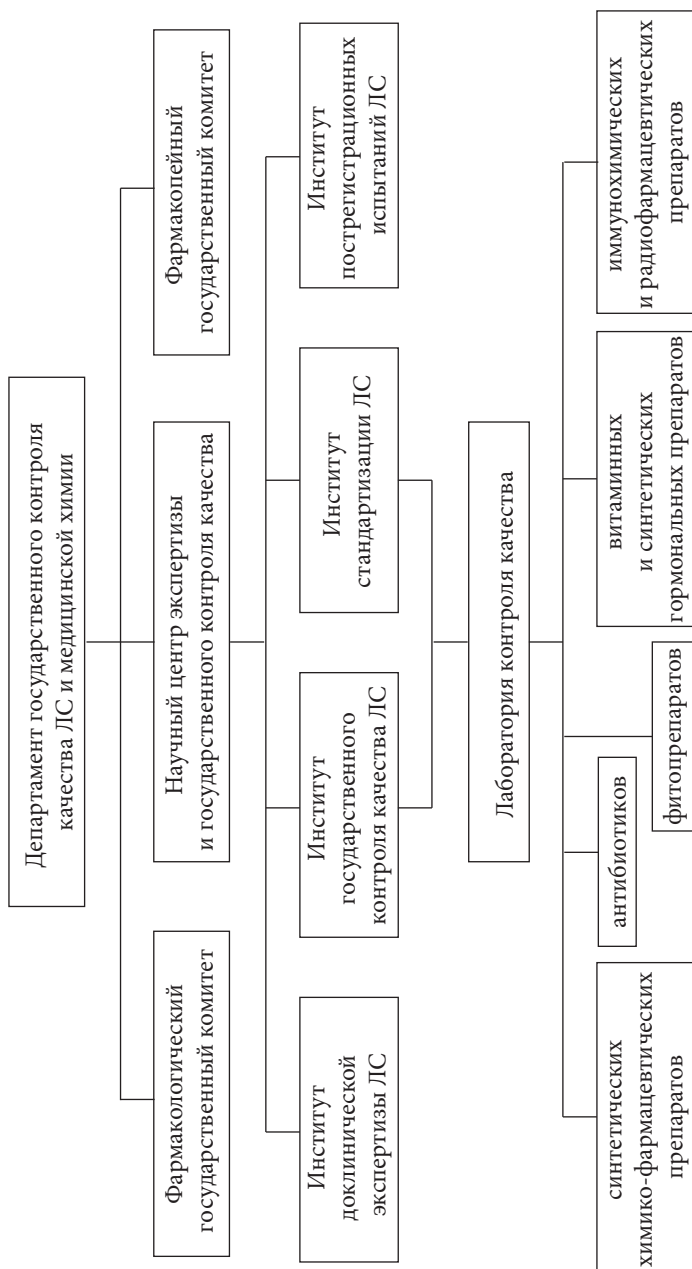


Рис. 35. Государственная система контроля качества лекарственных средств

подлежат все лекарственные средства, произведенные на территории Российской Федерации и ввозимые на территорию Российской Федерации» [15].

Контроль качества ЛС — установление соответствия качества ЛС требованиям утвержденных нормативных документов.

Государственная система контроля ЛС устанавливает нормы качества лекарственных и вспомогательных веществ, которые включаются в нормативно-техническую документацию: фармакопейная статья, фармакопейная статья предприятия, государственная фармакопея, ГОСТы [15].

Государственный контроль качества ЛС проводится в форме предварительного, последующего (выборочного) и арбитражного контроля.

Предварительному контролю подлежат следующие ЛС:

- впервые разрешенные к медицинскому применению;
- впервые выпущенные данным предприятием;
- выпущенные по измененным технологиям;
- переведенные Департаментом на этот вид контроля (при определенном числе бракованной продукции) [15].

Для проведения государственного контроля в Департамент направляют образцы субстанций и аналитических паспортов первых 5 промышленных серий ЛС. Государственный контроль проводит Институт государственного контроля качества лекарственных средств по утвержденным нормативным документам (НД). Институт дает рекомендацию на последующий (выборочный) контроль. Арбитражный контроль проводят в случаях разногласий по качеству между производителем и покупателем. Это относится как к российским, так и к зарубежным лекарственным средствам [15].

3.1.2. Роль международных стандартов в государственной системе управления качеством ЛС

Нормативная документация РФ учитывает международные стандарты, например, требования, изложенные в документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), международной,

европейской, национальных фармакопей США, Японии и других экономически развитых стран.

Тесное политическое и экономическое сотрудничество государств, и в первую очередь сотрудничество стран в рамках Евросоюза, способствовало тому, что большинство европейских государств присоединилось к европейской фармакопее. Такое объединение способствует унификации требований при создании и контроле качества ЛС. Гармонизация фармакопей особенно важна в настоящий период, когда для ЛС практически нет границ, т.е. субстанции и вспомогательные вещества, как и лекарственные формы, «не принадлежат» одной стране. В такой ситуации критерии контроля качества лекарственных средств должны быть едины для всех государств.

Стандарты ISO серии 9000 — международные стандарты на требования к системам менеджмента качества (СМК) принципиально отличаются от предшествующих стандартов своей универсальностью, они применимы для любой организации независимо от численности персонала, формы собственности, занимаемых рынков, характера выпускаемой продукции или оказываемых услуг (рис. 36). Эти стандарты служат одновременно и гарантией потребителю

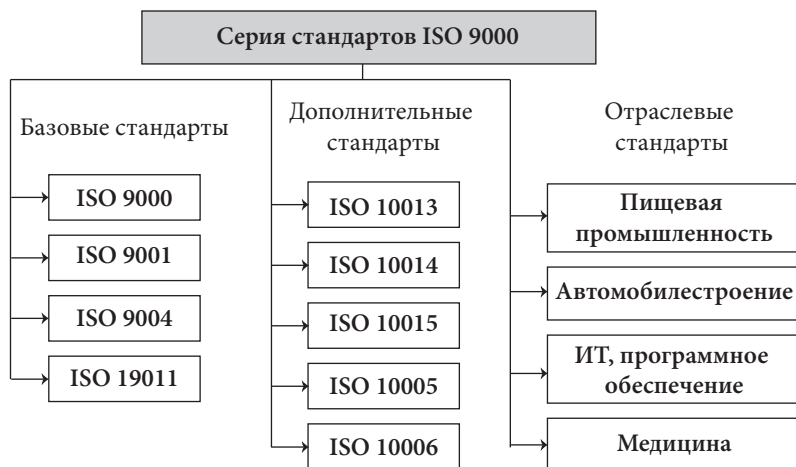


Рис. 36. Иерархия стандартов серии ИСО 9000

в обеспечении качества выпускаемой продукции, и методическими указаниями компаниям-производителям по улучшению своей деятельности [16].

Стандарты серии ИСО 9000 — это комплект из нескольких международных стандартов (рис. 37), претерпевших ряд переизданий начиная с 1987 г.:

— ISO 9000:2008. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь (*Quality management systems. Fundamentals and vocabulary*);

— ISO 9001:2008, ISO 9001:2015. Системы менеджмента качества. Требования (*Quality management systems. Requirements*);

— ISO 9004:2009. Менеджмент для достижения устойчивого успеха организации. Подход на основе менеджмента качества (*Managing for the sustained success of an organization — A quality management approach*).

Стандарты ISO 9001 описывают требования к системе менеджмента качества, обеспечивающей построение структуры организации и управление процессами с целью достижения удовлетворенности потребителя при непрерывном совершенствовании производства (рис. 38).



Рис. 37. Система международных стандартов

Стандарты ISO по управлению качеством продукции и услуг серии 9000 способствовали изменению организации функционирования современных предприятий, в том числе и в Российской Федерации. После внедрения систем управления качеством и прохождения процедур сертификации организации и предприятия становятся более успешными.

Стандарты ИСО серии 9000 являются национальными эквивалентами международных стандартов ISO 9000. Рассмотрим российские версии стандартов:

— ГОСТ ИСО 9000–2011 [17] — аналог ISO 9000:2005 (подготовлен открытым акционерным обществом «Всероссийский научно-исследовательский институт сертификации» — ОАО «ВНИИС» на основе применения ГОСТ Р ИСО 9001–2008 [16]);

— ГОСТ Р ИСО 9001–2011 — аналог ISO 9001:2008 (подготовлен открытым акционерным обществом «Всероссийский научно-ис-



Рис. 38. Модель процессно-ориентированной системы качества по ISO 9001

следовательский институт сертификации» на основе применения ГОСТ Р ИСО 9001–2008 [16]);

— последняя версия стандарта ГОСТ Р ИСО 9001 — ГОСТ Р ИСО 9001–2015 [18] — аналог ISO 9000:2015, введен в действие 1 ноября 2015 г., утвержден в Росстандарте 28 сентября 2015 г. (переиздан в мае 2018 г.).

3.2. Сертификация лекарственных средств

Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ регулирует отношения, возникающие при обращении лекарственных средств на территории Российской Федерации [15]. В настоящее время в условиях рыночной экономики сертификация является наиболее эффективным способом подтверждения качества продукции и соответствия ее требованиям нормативных документов. Технический регламент предусматривает реализацию оценки соответствия ЛС требованиям безопасности в трех формах:

- 1) государственная регистрация;
- 2) государственный контроль (надзор);
- 3) подтверждение соответствия.

Сертификации подлежат ЛС серийного производства, выпускаемые предприятиями различных форм собственности, а также ввозимые из-за рубежа.

Сертификация ЛС — это процесс компетентного подтверждения соответствия качества ЛС требованиям нормативного документа специально аккредитованными органами безопасности.

Сертификация ЛС включает: сертификацию производства (соответствие правилам GMP); сертификацию ЛС.

Центральный орган по сертификации ЛС — это федеральное государственное учреждение Центр сертификации лекарственных средств Минздрава России. В структурную схему сертификации входят также территориальные органы по сертификации ЛС, контрольные лаборатории [15].

В Российской Федерации сертификация ЛС проводится в форме обязательной сертификации. На территории России введен сертификат соответствия ЛС единого образца, который выдается органом по сертификации сроком на 1 год.

После проверки по показателям «Описание», «Упаковка» и «Маркировка» обязательному контролю по всем показателям подлежит большая группа лекарственных средств и вспомогательных веществ, используемых или изготавливаемых в аптеках. Кроме того, полному контролю подлежат психотропные средства (субстанции и лекарственные формы); ЛС для наркоза, в том числе инъекционные, все лекарственные формы для детей, препараты инсулина, рентгеноконтрастные средства [15].

Информация о случаях выявления брака сообщается предприятию-производителю, поставщику и в Департамент.

Рассмотрим некоторые наиболее важные термины в соответствии с ОСТ 91500.05.001–2000 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [19]:

Биодоступность — это количество лекарственного вещества, доходящего до места его действия в организме человека (способность препарата усваиваться).

Биоэквивалентность — равенство биодоступности в допустимых пределах одних и тех же лекарственных препаратов, приготовленных разными производителями.

Валидация — оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукции утвержденным требованиям.

Вспомогательное вещество — относительно индифферентное в химическом и биологическом отношении вещество, разрешенное к медицинскому применению в целях получения лекарственной формы, придания или сохранения определенных свойств лекарственного препарата [19].

Качество лекарственного препарата — совокупность свойств, которые придают лекарственному препарату способность соответствовать своему назначению и отвечают требованиям, установленным стандартом.

Лекарственная форма (ЛФ) — состояние, придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью, удобное для применения, обеспечивающее необходимый лечебный эффект.

Лекарственное (фармацевтическое) сырье (ЛФС) — лекарственные средства, лекарственное растительное сырье, вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению для производства лекарственных препаратов или другой фармацевтической продукции, или полуфабрикатов [19].

Лекарственные средства (ЛС) — вещества, применяемые для профилактики, диагностики и лечения болезни, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

Лекарственный препарат (ЛП) — дозированное лекарственное средство в определенной лекарственной форме.

Наркотическое средство — ядовитое или сильнодействующее лекарственное средство, требующее ограниченного применения и отнесенное к наркотическим в соответствии с законодательством. Наркотические средства реализуются по особым правилам, установленным Минздравом России [19].

Сертификат — письменное свидетельство (гарантия), что качество лекарства (эффективность, безопасность) отвечает установленным требованиям спецификаций, а производственный процесс — правилам GMP.

Сертификация — процедура, с помощью которой третья сторона дает письменную гарантию того, что продукция, процесс или услуга отвечают заданным требованиям.

Сильнодействующее средство — лекарственное средство с высокой биологической активностью, прописывание, отпуск, хранение и учет которого производится по особым правилам, установленным Минздравом России. Включено в список Б (сильнодействующие лекарственные средства) [19].

Срок годности — утвержденное законодательным органом на основании результатов специальных исследований время хранения лекарственного средства (препарата), в течение которого оно сохра-

няет свои физико-химические, микробиологические и терапевтические свойства без изменений или в установленных для них пределах при условии соблюдения условий хранения [19].

Стабильность — способность лекарственного средства (препарата) сохранять свои физико-химические и микробиологические свойства в течение определенного времени с момента его выпуска.

Ядовитое средство — лекарственное средство с очень высокой биологической активностью, прописывание, отпуск, хранение и учет которого производится по особым правилам, установленным Минздравом России. Включено в список А (ядовитые лекарственные средства) [19].

3.3. Государственная фармакопея

Государственная фармакопея — это основной документ, регламентирующий фармацевтический анализ. Фармакопея (*pharmacopoeia*, от греч. *pharmakon* — лекарство и *poieo* — делаю) — искусство приготовления лекарств [20].

Фармакопея — это официальное руководство для фармацевтов (провизоров), содержащее описание свойств, проверки подлинности и качества, условий хранения. Фармакопея содержит обязательные общегосударственные стандарты и положения, нормирующие качество ЛС.

В России первая государственная фармакопея (ГФ) была издана в 1966 г. Последнее полное издание ГФ X вышло в 1968 г., действующее неполное издание ГФ XI (1987–1990) имеет стереотипную копию 1998 г.

ГФ состоит из общих фармакопейных статей (ОФС) и фармакопейных статей (ФС) [20].

Общая фармакопейная статья — это государственный стандарт качества ЛС, содержащий основные требования к лекарственной форме и /или описание стандартных методов контроля качества лекарственных средств. ОФС включает перечень нормируемых показателей или методов испытаний для конкретной лекарственной формы, описание физических, физико-химических, химических,

биохимических, биологических, микробиологических методов анализа ЛС, требования к используемым реактивам, титрованным растворам, индикаторам [20].

Фармакопейная статья — это государственный стандарт качества ЛС под международным непатентованным названием (МНН), которое дает Всемирная организация здравоохранения для однокомпонентных ЛС, содержащий обязательный перечень показателей и методов контроля качества ЛС (с учетом его лекарственной формы), соответствующих требованиям ведущих зарубежных фармакопей [20].

Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи должны пересматриваться Научным центром экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава России, а статьи на иммунобиологические препараты — Национальным органом контроля медицинских иммунологических препаратов не реже, чем через пять лет.

Фармакопейная статья предприятия — стандарт качества лекарственного средства под торговым названием, содержащих перечень показателей и методов контроля качества ЛС производства конкретного предприятия, учитывающий конкретную технологию данного предприятия и прошедший экспертизу и регистрацию в установленном порядке [20].

Рассмотрим структуру фармакопейной статьи.

Перечень разделов ФС:

1. Международное непатентованное название (МНН) на русском языке.
2. Химическое название с требованиями ИЮПАК (Международный союз теоретической и прикладной химии).
3. Структурная и эмпирическая формулы и молекулярная масса.
4. Содержание действующего вещества (в процентах или ЕД).
5. Описание.
6. Растворимость.
7. Подлинность.
8. Температура плавления (разложения), или температура затвердевания, или температура кипения.
9. Плотность.

10. Удельное вращение.
11. Удельный показатель преломления.
12. Прозрачность раствора.
13. Цветность раствора.
14. pH, или кислотность, или щелочность.
15. Механические включения.
16. Посторонние примеси (родственные соединения).
17. Показатели чистоты (хлориды, сульфаты, сульфатная зола и тяжелые металлы).
18. Потеря в массе при высушивании или вода, определяемая методом Фишера.
19. Остаточные органические растворители.
20. Пирогенность или содержание бактериальных эндотоксинов.
21. Токсичность.
22. Содержание веществ гистаминоподобного действия.
23. Микробиологическая чистота или стерильность.
24. Количественное определение.
25. Упаковка.
26. Маркировка.
27. Транспортирование.
28. Хранение.
29. Срок годности.
30. Фармакологическая группа.
31. Меры предосторожности.

П р и м е ч а н и е. Разделы 1, 3–8, 18, 20, 25–32 являются обязательными. Включение остальных разделов зависит от природы лекарственного вещества (субстанции), технологии его получения и лекарственных форм, которые будут изготавливаться из данной субстанции [20].

4. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

4.1. Методы анализа лекарственных средств

Одна из наиболее важных задач фармацевтической химии — это разработка и совершенствование методов оценки качества лекарственных средств.

Для установления чистоты лекарственных веществ используют различные физические, физико-химические, химические, биологические методы анализа или их сочетание. Государственная фармакопея (ГФ) предлагает следующие методы контроля качества ЛС.

Физические и физико-химические методы:

- определение внешнего вида;
- определение температур плавления и затвердевания, а также температурных пределов перегонки;
- определение плотности, показателей преломления (рефрактометрия), оптического вращения (поляриметрия);
- определение растворимости;
- спектрофотометрия: ультрафиолетовая, инфракрасная;
- фотоклометрия, эмиссионная и атомно-абсорбционная спектрометрия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия;
- хроматография: адсорбционная, распределительная, ионообменная, газовая, высокоэффективная жидкостная;
- электрофорез: фронтальный, зональный, капиллярный;

— электрометрические методы: потенциометрическое определение рН, потенциометрическое титрование, вольтамперметрия.

Химические методы:

- качественные реакции на подлинность;
- определение летучих веществ и воды, определение содержания азота в органических соединениях;
- титриметрические методы: кислотно-основное титрование, титрование в неводных растворителях, комплексонометрия;
- нитритометрия, кислотное число, число омыления, эфирное число, йодное число и др.

4.1.1. Отбор проб для анализа

В зависимости от назначения пробы делятся на:

- индивидуальные;
- средние;
- контрольные;
- арбитражные.

Индивидуальная — это проба, характеризующая качество продукта в одном тарном месте (мешок, бидон, бочка) или на определенном уровне (отбирают в один прием).

Средняя — состоит из нескольких индивидуальных проб, отобранных на различных уровнях в одной или нескольких тарах. Определяют среднее количество материала в одной или нескольких партиях и соответствие физическому и химическому составу основной массы вещества. Индивидуальные пробы хорошо перемешивают в сосуде емкостью в 1,5–2 раза больше объема пробы. Затем среднюю пробу поровну переносят в два чистых и сухих сосуда для изготовления контрольной и арбитражной пробы.

Контрольная — часть индивидуальной или средней пробы, предназначена для отдельного анализа. Контрольную пробу, хранящуюся на случай арбитражного анализа, называют *арбитражной*. Ее опечатывают или пломбируют и хранят в кладовой ОТК (ОКК) в течение срока годности.

На отобранную пробу заполняют аналитический листок, который вместе с пробой передают в ОТК для регистрации в журнале, и только потом проба идет на анализ.

Подготовка вещества для анализа из отбора первичной и лабораторной проб. Лабораторную пробу отбирают из первичной путем ее *разделки*. Разделкой называют сокращение пробы до размеров, необходимых для анализа. В нее входят измельчение, перемешивание и сокращение.

Отбор проб твердых веществ. Чтобы проба соответствовала действительному составу материала, необходимо брать определенное количество мест из партии и учитывать крупность кусков.

Если сырье или готовая продукция находятся в таре (бочки, мешки, банки, ящики и т. д.), то из партии отбирают определенное количество мест или определенный процент. Если вещество неоднородно, необходимо брать несколько проб из разных мест: снизу, сверху, из середины и с боков. Из бочек пробу берут по вертикали до $\frac{3}{4}$ глубины бочки. При отборе сыпучих материалов, поступающих в тару, необходимо отобрать пробу 10 % тарных мест, но не менее чем из трех мест. Пробу берут щупом — это железный или медный узкий желоб, заостренный с одного конца (см. прил., ил. 9). Крупнокристаллические вещества берут совком. Так как для химического анализа навеска должна быть не более 0,5–2,0 г, то первичную пробу необходимо сокращать. Чтобы состав сокращенной пробы соответствовал исходной, пробу:

- разделяют путем измельчения (вручную, на дробилках или мельницах);
- пропускают через сито с отверстиями определенного размера;
- перемешивают;
- ссыпают в кучу в виде конуса, надавливая на вершину конуса;
- разравнивают в диск толщиной 3–5 см;
- делят диск на четыре сектора;
- отбрасывают два противоположных сектора;
- перемешивают два оставшихся сектора и вновь собирают в конусную кучу;
- и так далее, пока не получится остаток оговоренной стандартной массы.

После последнего сокращения и перемешивания пробы коническую кучу расплющивают и делят шпателями на 15–20 квадратов со стороной 50 мм. Из середины квадратов в шахматном порядке отбирают аналитическую пробу. Шпатель при взятии пробы обязательно должен доходить до дна. Обычно берут 2 пробы, одна — арбитражная. Первичную пробу отбирают в плотно закрывающуюся, удобную для переноски тару. Хранят ее не более суток в неотапливаемом помещении.

Отбор проб газообразных веществ. Пробы газов отбирают в газовые пипетки с двумя кранами, колбы без воздуха, кислородные подушки (см. прил., ил. 10, 11).

При хранении газов следует иметь в виду, что газы, растворимые в воде или запорной жидкости, диффундируют через резинку. Это может изменить состав газов, поэтому анализ нужно проводить быстрее.

Отбор проб жидкостей. Среднюю пробу берут специальным пробоотборником. Предварительно его можно ополоснуть анализируемым раствором. Отбирают 10–25 % общего числа мест (бочки, бидоны, бутыли), но не менее чем из 3 мест. Берут одинаковое количество жидкости и смешивают. Пробоотборник — длинная стеклянная трубка диаметром 20 мм, суженная на конце (см. прил., ил. 12). Пробу медленно погружают в жидкость, затем достают из сосуда.

Если жидкость неоднородна (осадок, муть) среднюю пробу получают из проб, отобранных на разных уровнях. В зависимости от высоты столба жидкости берут 3–5 проб. Измеряют толщину каждого слоя, а затем отбирают пробу пропорционально его объему. Если отбирают 3 пробы, то первую берут на глубине 0,5 м от поверхности, вторую — 0,5 м от дна и третью — на середине.

Отбор проб для испытания инъекционных растворов. Инъекционные растворы должны подвергаться дополнительным специальным исследованиям на токсичность, пирогенность, содержание веществ гистаминоподобного действия.

Отбирают по 2 флакона (ампулы) из каждой серии, в которых не более 10 тыс. ампул. При больших сериях берут по 3 ампулы из всей серии. Для каждого анализа пробы берут отдельно (смешанная проба).

На стерильность берут по 10 ампул из серии из 10 тыс. ампул. Если серия больше, то берут еще по одной ампуле из каждых 10 тыс. последующих. Пробу берут для проведения трех параллелей анализов.

На биологическую активность берут по 3 ампулы из каждой серии, и еще по одной из 10 тыс. последующих. Содержание каждой ампулы исследуется отдельно.

Отбор пробы продуктов из технологической аппаратуры. Пробы жидкости из аппаратов и трубопроводов в легкодоступных местах отбирают через пробоотборные краны и вентили (см. прил., ил. 13, 14).

Перед отбором проб горячих жидкостей эти жидкости охлаждают. Пробы жидкости, находящейся под давлением, берут только после снижения давления. Пробу жидкости, текущей по трубопроводу, берут через пробоотборный кран (см. прил., ил. 13). Пробы из различных слоев жидкости отбирают через трубки.

Упаковка, маркировка и хранение проб. Жидкости, мази, таблетки упаковывают в банки или склянки с корковыми пробками, под которыми находится пергамент; кислоты, гигроскопичные вещества — в склянки с притертыми пробками; неустойчивые на свету препараты — в банки оранжевого стекла.

Клейкой полиэтиленовой лентой обматывают место соприкосновения крышки с корпусом. На тару наклеивают этикетку, в которой указано: наименование сырья, № серии, дата отбора, фамилия и подпись отобравшего пробу. На упаковки с сырьем, из которых отобрана проба, наклеивают контрольный талон ОТК (ОКК), где указано: наименование сырья, № места, количество, фамилия и подпись отобравшего пробу, дата отбора пробы.

4.1.2. Физические методы анализа

Определение внешнего вида, запаха и цвета. Анализ сырья и лекарственных веществ начинают с внешнего осмотра: цвет, запах, форма кристаллов, тара, упаковка и т. д. Затем берут среднюю пробу.

Поскольку анализ проводится визуально, то результаты зависят от опыта проверяющего.

У кристаллического порошка обращают внимание на сыпучесть, форму кристаллов, степень измельчения, цвет и запах.

Для просеивания лекарственных средств используют проволочные сита (см. прил., ил. 15). Их различают по номеру, который соответствует числу отверстий на каждые 2,54 см (1 дюйм) по длине и ширине проволочной ткани. Степень измельчения обозначают номером — это значит, что все частицы должны проходить через это сито. Например, крупный порошок — 10/44: частицы проходят через сито № 10 и не более 40 % через сито № 44; среднекрупный — 22/60; среднемелкий — 44/85; мелкий — 85; очень мелкий — 120.

Испытание на отсутствие запаха проводят сразу после вскрытия упаковки: 1–2 г препарата равномерно распределяют на часовом стекле диаметром 6 × 8 см и через 2 мин определяют запах на расстоянии 4–6 см.

Определение растворимости. В разделе общей фармакопейной статьи ГФ XI «Растворимость» указывается, в каких соотношениях растворяется препарат в воде, спирте, эфире, хлороформе и некоторых других растворителях [21]. Нередко в качестве растворителей используют водные растворы кислот и щелочей. Под растворимостью в ГФ XI подразумевается не физическая константа, а свойство вещества, позволяющее дать ориентировочную оценку подлинности и доброкачественности лекарственного препарата, так как наличие примесей может повлиять на его растворимость.

Растворимость определяют следующим образом: отвешенную массу предварительно растертого в порошок препарата вносят в отмеренный объем растворителя (табл. 6). Затем добавляют растворитель до максимального его объема, при котором в растворе невооруженным глазом не обнаруживаются частицы препарата. Растворение проводят в растворителях, имеющих температуру 20 °С. Массу препарата (предварительно измельченного в порошок) отвешивают на весах с точностью до 0,01 г с таким расчетом, чтобы на установление растворимости расходовалось не более 100 мл воды, а органических растворителей — не более 10–20 мл. К медленно растворимым относятся лекарственные препараты, процесс

растворения которых длится более 10 мин. При этом допускается нагревание на водяной бане до 30 °С. Результат наблюдают после охлаждения раствора до 20 °С и энергичного встряхивания в течение 1–2 мин [21].

Таблица 6

Условные термины растворимости и их сокращенные обозначения

Условный термин	Сокращенное обозначение условного термина	Минимальный объем растворителя на 1,0 г препарата, мл	Максимальный объем растворителя на 1,0 г препарата, мл
Очень легко растворим	оч. л. р.	—	1
Легко растворим	л. р.	1	10
Растворим	р.	10	30
Умеренно растворим	у. р.	30	100
Мало растворим	м. р.	100	1000
Очень мало растворим	оч. м. р.	1000	10000
Практически не растворим	пр. н. р.	—	>10 000

Определение окраски. Окраску определяют визуально в отраженном свете. Окраску растворов сравнивают с *эталоны цвета* [21, с. 194]. Исследуемые жидкости и эталоны берут для сравнения в равных количествах. Сравнение производят в пробирках одинакового стекла и диаметра при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.

Окраска исследуемого вещества должна быть вполне идентична эталону или приближаться к отмеченной окраске, не превышая ее по интенсивности, но может несколько отличаться от нее по тону. Жидкость, которая должна быть бесцветной, рассматривают сверху через весь слой жидкости на матово-белом фоне. Бесцветными

считаются жидкости, которые по цвету не отличаются от воды, а в случае растворов — от соответствующего растворителя. В ГФ XI всего 28 эталонов окраски. При сравнении окраски испытуемого раствора с эталонами указывают, кроме номера эталона, буквы шкалы [21].

Определение *прозрачности* проводят путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем, использованным для ее приготовления. *Степень мутности* устанавливают, сравнивая раствор препарата с эталонами, представляющими собой взвеси, которые состоят из гидразина сульфата и гексаметилентетрамина. Испытание проводят при освещении матового стекла электрической лампой мощностью 40 Вт на черном фоне при вертикальном расположении пробирок (рис. 39).

Жидкость считают прозрачной, если при ее рассмотрении невооруженным глазом не наблюдается присутствие нерастворенных частиц, кроме единичных волокон.

Для оценки *степени белизны* используют лейкометр фирмы «Карл Цейс». 2 г препарата размалывают в течение 2 мин на лабораторной электрической мельнице (ЭМ-3А). Порошок помещают

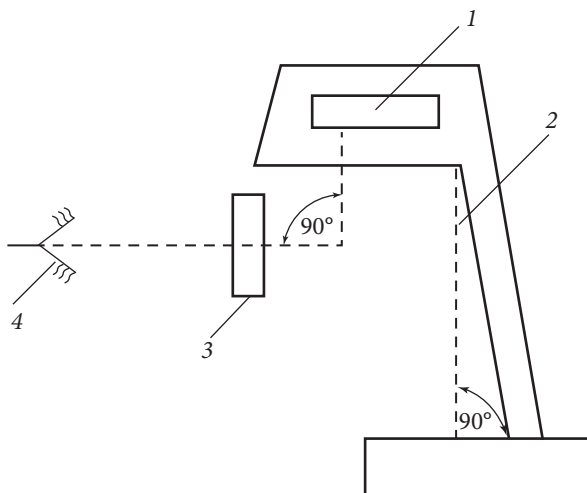


Рис. 39. Схема просмотра прозрачности и степени мутности жидкостей:
1 — источник света; 2 — экран; 3 — зона контроля; 4 — глаза наблюдателя

в кювету глубиной 1 мм и легкими ударами по дну уплотняют пробку. Затем кювету накрывают бесцветным тонким стеклом (лучше кварцевым) и измеряют *коэффициент отражения* (r) порошка при красном и синем светофильтрах по инструкции. Прибор каждый раз настраивают по эталону. Для оценки степени белизны вычисляют отношение коэффициентов отражения при синем и красном светофильтрах:

$$a = \frac{r_c}{r_k}.$$

Если $a = 1$, следовательно, препарат считается белым, при $a < 1$ препарат имеет желтый, кремовый или розовый оттенок, при $a > 1$ — голубой оттенок.

Определение плотности жидкости (ρ). По ГФ плотность принято выражать в г/см³. Часто используют понятие относительной плотности (d):

$$d = \frac{\rho_{\text{в-ва}}}{\rho_{\text{дист. воды (4 °C)}}}.$$

1. Определение относительной плотности d пикнометром. Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г. Затем наполняют водой чуть выше метки, закрывают и ставят в термостат, выдерживают 20 мин при температуре $20 \pm 0,1$ °C. Затем доводят уровень до метки, отбирая излишек пипеткой, капилляром или полоской неволокнистой фильтровальной бумаги. Снова закрывают и термостатируют еще 10 мин, проверяют уровень и метку, протирают пикнометр снаружи мягкой тканью и оставляют на 10 мин за стеклом весов, взвешивают. После этого воду выливают, споласкивают пикнометр спиртом и эфиром, продувают воздухом и заполняют анализируемой жидкостью. Все операции повторяют и проводят расчет.

Необходимо следить, чтобы при вытирании пикнометра на нем не оставалось волокон. Нельзя его сушить нагреванием. Относительную плотность определяют с точностью до 0,001.

2. Определение плотности жидкости ареометром. Этот метод используется для определения плотности кислот (серной, азотной, соляной), спиртов. Его главные достоинства — быстрота и воз-

возможность исследовать вязкие жидкости. К недостаткам следует отнести невысокую точность и большое необходимое количество исследуемой жидкости.

Испытуемую жидкость помещают в цилиндр ($V \geq 0,5$ л) и при $t = 20$ °С опускают чистый сухой ареометр таким образом, чтобы он не касался стенок и дна сосуда. Замеряют плотность через 3–4 мин после погружения по нижнему мениску, а у темнокрашенных жидкостей — по верхнему. Затем ареометр моют, вытирают и убирают в специальный футляр. Точность метода 0,01.

Определение температуры плавления ($t_{\text{пл}}$). Химически чистые вещества имеют строго определенную $t_{\text{пл}}$. По разнице между температурой начала плавления и конца плавления можно судить о чистоте продукта. Поэтому при проведении технического анализа под $t_{\text{пл}}$ понимают интервал между появлением первых капель жидкости на стенках капилляра и полным переходом вещества в расплавленное состояние.

Методика определения $t_{\text{пл}}$ заключается в следующем. Вещество высушивают, растирают в ступке в тонкий порошок, помещают в запаянный капилляр ($D = 1$ мм и $l = 50$ – 70 мм). Уплотняют вещество, бросая капилляр в стеклянную трубочку ($D = 6$ – 8 мм и $l = 50$ – 60 мм), поставленную на стекло. Высота вещества в капилляре должна быть около 3 мм. Затем капилляр помещают в прибор с H_2SO_4 или силиконовым маслом. Нагревают до температуры, большей на 10–20 °С, чем $t_{\text{пл}}$. Затем нагревают так, чтобы температура поднималась на 2–3 °С в минуту, а за 5 °С до $t_{\text{пл}}$ — на 0,5 °С в минуту. Замечают температуру начала и конца плавления.

Определение температуры кипения ($t_{\text{кип}}$). Под $t_{\text{кип}}$ понимают интервал между началом (в приемник попали первые 5 капель) и концом кипения (перешло примерно 95 % жидкости) при 760 мм рт. ст. Температура кипения характеризует чистоту вещества. Технические продукты — смеси, для них не определяют $t_{\text{кип}}$. В этом случае определяют V отгона в определенном интервале температур. Отгон или отдельные фракции собирают в приемник, а их содержание определяют в % (об.) к первоначальному объему жидкости. Для определения $t_{\text{кип}}$ используют два метода.

1. Метод перегонки. Жидкости должно быть не более $1/2 V$ колбы Вюрца. Верхний край ртутного шарика термометра должен быть на 1 см ниже нижнего края отводного отверстия. Если $t_{\text{кип}} < 150^\circ\text{C}$, используют водяной холодильник, если $t_{\text{кип}} > 150^\circ\text{C}$ — воздушный. В колбы помещают кипелки, в качестве приемника используют мерную колбу (мерный цилиндр). Скорость нагрева должна быть такая, чтобы перегонялось 3–5 мл жидкости в минуту. Перегоняют требуемый объем (V) жидкости и отмечают конечную температуру.

2. Температуру кипения небольшого количества жидкости определяют следующим способом. В пробирку наливают 1,5–2 мл жидкости, вставляют в нее термометр так, что его конец был на 1,5–2 см выше уровня жидкости. Пробирку помещают в колбу с теплопередающей жидкостью (ее $t_{\text{кип}}$ должна быть на 30–50 градусов больше $t_{\text{кип}}$ испытуемой жидкости). Жидкость в колбе нагревают так, чтобы температура в пробирке поднималась на 2–3 градуса в минуту. Как только жидкость закипит, температура некоторое время должна быть постоянной. Ее и берут за $t_{\text{кип}}$ вещества.

Наблюдаемую $t_{\text{кип}}$ приводят к нормальному давлению.

Определение содержания воды (влаги). Содержание воды определяют качественными и количественными методами.

Качественные методы:

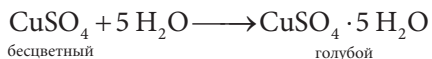
1. Проба, основанная на гидролизе этилата алюминия:



К толуольному раствору этилата алюминия прибавляют испытуемую жидкость. Если в ней есть влага, то образуется муть или осадок. Этот метод используют, если влаги в испытуемом веществе $\geq 0,05\%$.

2. Проба на содержание влаги в органических алифатических растворителях. В присутствии воды взаимная растворимость алифатических (ацетон) и ароматических (бензол, толуол) растворителей уменьшается, следовательно, раствор мутнеет. При повышении температуры растворимость повышается и муть исчезает. Таким методом определяют даже следы влаги.

3. Проба с безводным CuSO_4 :



Количественные методы:

1. Определение влаги высушиванием. Метод применяют для определения потери препарата в массе при высушивании. Потери могут быть за счет содержания в веществе влаги и летучих веществ (эфирных масел, летучих кислот, оксида углерода (IV) и др.). Испытания выполняют по методикам, указанным в соответствующих частных статьях ГФ на препараты. Чаще препарат выдерживают при температуре 100–105 °С до постоянной массы, но условия высушивания и доведения до постоянной массы могут быть и иными. Бюкс, в который помещают точную массу лекарственного препарата, предварительно доводят до постоянной массы и взвешивают. Доведенным до постоянной массы бюкс считают при условии, если два последующих взвешивания после высушивания в течение 1 ч дают разницу в массе, не превышающую 0,0005 г. Бюксы перед выполнением испытаний хранят в эксикаторах.

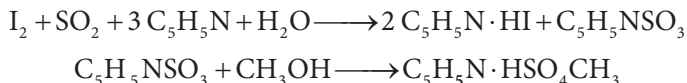
Недостатками этого метода являются длительность процесса и возможность его использования только для термоустойчивых веществ.

Можно использовать инфракрасную сушку лампой мощностью 500 Вт в течение 15–20 мин, что обеспечивает быстрый перенос тепла и более равномерное нагревание вещества. Навеску 1–3 г, взятую с точностью до 0,002 г, помещают в бюкс, который помещают на асбестовую ткань в центр освещенного круга, и сушат до постоянной массы. Затем охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

2. Метод перегонки. Метод основан на измерении объема воды, отогнанной из испытуемого лекарственного вещества. При совместном присутствии в веществе органического растворителя и воды перегонка происходит при температуре более низкой, чем у каждой из этих жидкостей. Это объясняется тем, что смесь паров воды и органического растворителя имеет упругость, равную сумме упругости их паров при данной температуре. В качестве органических растворителей для выполнения испытаний рекомендуется

использовать толуол или ксилол. Кипячение проводят так, чтобы конденсирующийся растворитель не скапливался в холодильнике, а полностью стекал в приемник.

3. Метод титрования реактивом Фишера. Метод основан на окислении оксида (IV) серы йодом в присутствии воды. Продукты реакции (серная и йодоводородная кислоты) связываются пиридином, что количественно сдвигает химическое равновесие вправо. Реактив Фишера представляет собой раствор оксида серы (IV), йода и пиридина в безводном метаноле:



Реактив Фишера должен содержать избыток диоксида серы по отношению к йоду и избыток пиридина по отношению к диоксиду серы и йоду. При этих условиях реакция прекратится тогда, когда свяжется вся вода и весь свободный йод.

Точную массу препарата, содержащего около 0,03–0,05 г воды, помещают в сухую мерную колбу объемом 100 мл. Предварительно в нее вносят 5 мл метанола, перемешивают 1 мин и титруют реактивом Фишера до изменения окраски от желтой до красно-коричневой. Параллельно проводят контрольный опыт, титруя такой же объем метанола. Рассчитывают содержание воды по формуле

$$x = \frac{(V_1 - V_2) \cdot T \cdot 100}{m},$$

где V_1 — объем реактива Фишера, затраченный на титрование воды в испытуемом препарате, мл; V_2 — объем реактива Фишера, затраченный на титрование в контрольном опыте, мл; T — титр реактива Фишера; m — масса препарата, г.

Так как реактив Фишера неустойчив, то титр необходимо устанавливать в день анализа по точной навеске.

По результатам титрования делают заключение о соответствии данного показателя доброкачественности препарата требованиям ФС.

Определение показателя преломления (n^{20}) и молекулярной рефракции. Показателем преломления называют отношение скоро-

сти распространения света в воздухе и скорости распространения в испытуемом веществе. Показатель преломления зависит:

- а) от природы вещества;
- б) температуры;
- в) длины волны падающего света;
- г) концентрации вещества (в растворах).

Показатель преломления определяют рефрактометром, который должен обеспечивать точность до 0,0005 при 20 °С и длине волны линии D спектра натрия 589,3 нм. Точность показаний проверяют по дистиллированной воде ($n^{20}=1,3330$) или эталонным жидкостям. Показатель преломления может служить характеристикой чистоты продукта, так как примеси влияют на величину n^{20} .

Этот метод используют для определения концентрации вещества ($C_{\text{в-ва}}$) в водном или органических растворах. В этом случае $C_{\text{в-ва}}$ вычисляют по графику зависимости n^{20} от концентрации раствора или по формуле.

4.2. Общие сведения о методах испытания лекарственных средств на токсичность, стерильность и микробиологическую чистоту

4.2.1. Микробиологический контроль в процессе производства ЛС

Для лекарственных препаратов регламентируется надлежащая микробиологическая чистота. Загрязнение микроорганизмами может происходить на разных стадиях производства. Поэтому испытания на микробиологическую чистоту осуществляются на всех стадиях получения ЛС. Основными источниками микробных загрязнений являются сырье, вода, оборудование, воздух производственных помещений, упаковка готовой продукции, персонал. Для количественного определения содержания микроорганизмов в воздухе используют различные методы отбора проб: фильтрацию, осаждение в жидкостях, осаждение на твердые среды. Для оценки микробиологической чистоты проводят испытания на стерильность.

При определении стерильности ЛС, обладающих выраженным антибактериальным действием, бактериостатическими, фунгистатическими свойствами, а также лекарственных средств, содержащих консерванты или разлитых в емкости более 100 мл, используют метод мембранной фильтрации (см. прил., ил. 16).

При контроле стерильности лекарственных форм β -лактамных антибиотиков возможно использовать в качестве альтернативного метода прямой посев с применением фермента пенициллиназы в количестве, достаточном для полной инактивации испытуемого антибиотика.

Применение метода мембранной фильтрации основано на пропускании ЛС через полимерную мембрану (см. прил., ил. 17).

При этом микроорганизмы остаются на поверхности мембраны. Далее мембрану помещают в соответствующую питательную среду и наблюдают образование колоний при инкубировании (рис. 40).

Для подсчета жизнеспособных микроорганизмов обычно используют мембраны их эфиров целлюлозы (нитроцеллюлозы, ацетилцеллюлозы и смешанных эфиров целлюлозы) с размерами пор 0,45 мкм.

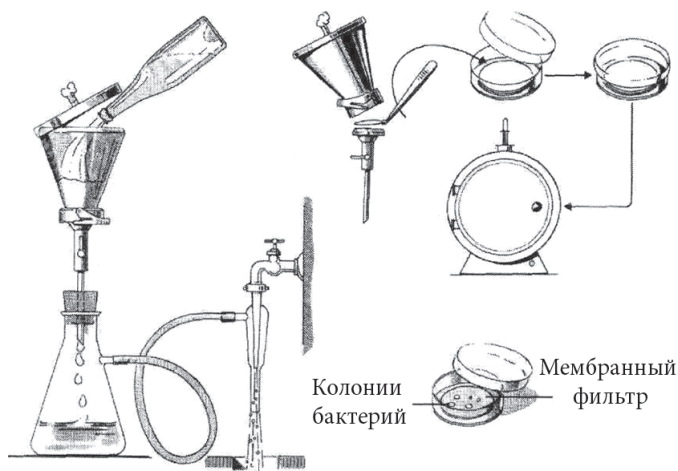


Рис. 40. Схема определения общих и термотолерантных колиформных бактерий методом мембранной фильтрации

Техника проведения испытаний на микробиологическую чистоту ЛС с использованием метода мембранной фильтрации приведена в дополнении к ОФС «Испытание на микробиологическую чистоту» от 28.12.1995 г.

4.2.2. Испытания инъекционных препаратов на пирогенность

Необходимость проведения теста на пирогенность связана с присутствием в инъекционных препаратах фрагментов клеток грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов и эндотоксинов. Применение таких препаратов вызывает жар, озноб, тошноту, иногда летальный исход. Причем наибольшую опасность представляют эндотоксины, которые являются термостабильными и состоят из липосахаридов внешней плазматической мембраны грамотрицательных бактерий, попадание которых в организм человека провоцирует резкий воспалительный процесс.

Вот почему содержание пирогенных примесей в инъекционных растворах, согласно требованиям ГФ и GMP, должно быть сведено к минимуму. Контроль содержания пирогенных примесей в инъекционных препаратах проводят двумя методами: в опытах *in vivo* на кроликах и *in vitro* с использованием ЛАЛ-реактивов (ЛАЛ-тест), приготовленных из крови мечехвостов.

4.3. Определение биоэквивалентности и биодоступности лекарственных средств кинетическими методами

Проблема определения биоэквивалентности тесно связана с появлением воспроизведенных препаратов, т. е. копий оригинальных лекарственных препаратов — дженериков. В США на долю дженериков приходится около 12 % продаж ЛС, в странах Западной Европы — 30–60 %. Импортируемые в Россию дженерики составляют около половины продающихся в стране лекарств.

Воспроизведенные ЛС не должны отличаться от оригинального продукта по лекарственной форме, качественному и количественному анализу и биоэквивалентности.

Для воспроизведенного и оригинального препаратов должны быть характерны следующие типы эквивалентности:

- *фармацевтическая эквивалентность* — идентичность состава и лекарственной формы;
- *биоэквивалентность* — идентичность фармакокинетических параметров;
- *терапевтическая эквивалентность* — идентичность эффективности и безопасности сравниваемых ЛС.

Согласно определению ВОЗ, два фармацевтических продукта биоэквивалентны, если они эквивалентны фармацевтически и параметры их биодоступности (скорость и степень доступности) после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, которая позволяет предполагать, что их воздействие будет одинаковым.

Биоэквивалентность оценивают по фармакокинетическим кривым (рис. 41), которые отражают зависимость концентрации ЛС в организме (крови, моче, тканях, органах) от времени. Начало координат ($t = 0$) — момент приема препарата, t_{\max} — момент времени, когда содержание препарата в организме достигло наибольшего значения (C_{\max}). Со временем содержание препарата снижается и в момент времени t_{∞} бесконечно приближается к нулю. Тангенс

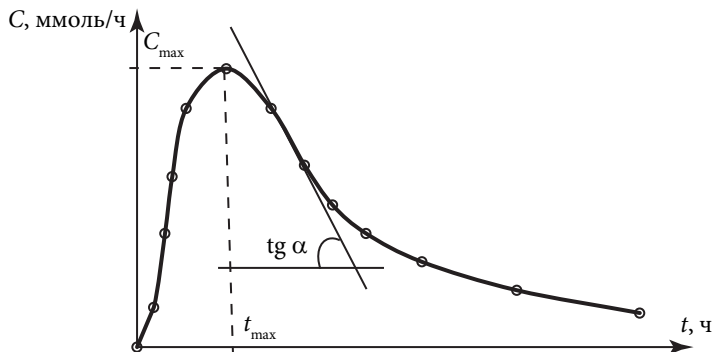


Рис. 41. Фармакокинетическая кривая

угла наклона касательной к кривой в любой точке — скорость всасывания или выведения препарата.

В соответствии с требованиями на восходящем участке кривой должно быть не менее 3 экспериментальных точек, а на нисходящем участке — не менее 5–6 точек. Это позволяет рассчитывать параметры всасывания и выведения лекарственного средства из организма.

Для характеристики степени биодоступности необходимо определить: площадь под фармакокинетической кривой с момента введения препарата до времени t ; площадь под фармакокинетической кривой с момента введения препарата до времени t_{∞} ; значение максимальной концентрации C_{\max} и времени ее достижения t_{\max} .

Сравнение биодоступности проводят, вычисляя отношение площадей под фармакокинетическими кривыми для оригинального и воспроизведенного препарата.

4.4. Сроки годности и стабилизация лекарственных средств

4.4.1. Сроки годности

Различные ЛС имеют разные сроки годности. *Срок годности* — это период, в течение которого лекарственное средство должно полностью удовлетворять всем требованиям государственного стандарта качества.

Срок годности ЛС зависит от протекающих в них физических, химических и биологических процессов (рис. 42). На эти процессы большое влияние оказывает температура, влажность, свет, pH среды, состав воздуха и другие факторы.

К *физическим процессам*, происходящим во время хранения ЛС, относятся: поглощение и потеря воды; изменение фазового состояния (плавление, испарение, сублимация, расслаивание, укрупнение частиц дисперсной фазы и др.). Так, при хранении легколетучих веществ (раствор аммиака, бромкамфора, йод, эфирные масла) может изменяться содержание ЛВ в лекарственной форме.

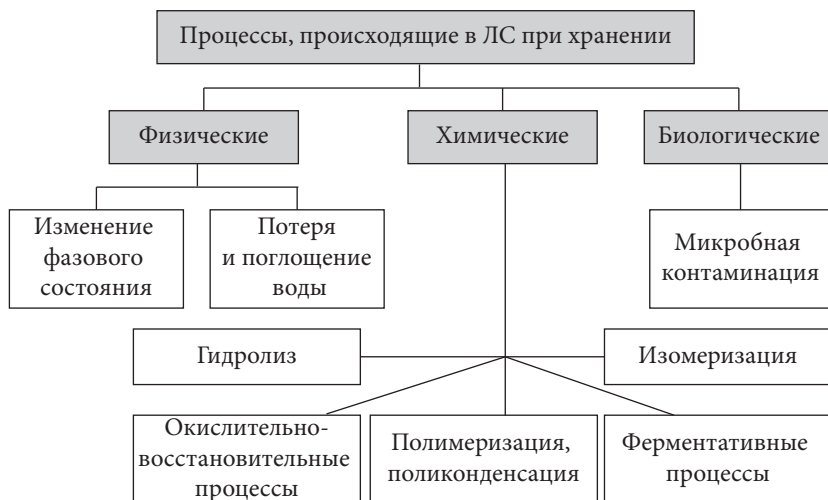


Рис. 42. Факторы, влияющие на сроки годности лекарственных средств

Химические процессы протекают в виде реакций гидролиза, окисления-восстановления, рацемизации, образования высокомолекулярных соединений. Чаще наблюдается гидролиз, он характерен для соединений различных классов: солей, эфиров, белков, углеводов, жиров.

Гидролиз солей, образованных слабым основанием и сильной кислотой, происходит, например, в растворах солей алкалоидов и синтетических азотистых основаниях. Нагревание раствора во время стерилизации и разведение увеличивают степень гидролиза. Усиление гидролиза происходит при подщелачивании раствора силикатами щелочных металлов, входящих в состав стекла.

Растворы солей, образованные слабым основанием и сильной кислотой, стабилизируют добавлением 0,1 моль/л раствора соляной кислоты.

Гидролиз солей, образованных сильным основанием и слабой кислотой (растворы натрия нитрита, кофеин-бензоата натрия, натрия тиосульфата), усиливается в кислой среде. Для подавления гидролиза необходимо добавление раствора натрия гидроксида или натрия гидрокарбоната.

Органические соединения, имеющие сложноэфирные, амидные, лактонные, гликозидные и некоторые другие связи, легко подвергаются гидролизу в водных растворах с образованием двух и более веществ. Примерами омыления сложных эфиров может служить разложение прокаина (в нейтральных и слабощелочных растворах) с образованием диэтиламиноэтанола и *n*-аминобензойной кислоты; скополамина гидрохлорида (в щелочном растворе) с образованием аминопирта (скопина) и троповой кислоты.

Аналогично сложным эфирам гидролизуются амиды кислот, например никотинамид, а также полисахариды и сердечные гликозиды. При стабилизации различных органических веществ рекомендуется использовать стабилизаторы. Например, для стабилизации растворов сердечных гликозидов (дигитоксина и ацетилдигитоксина) применяют фосфатный или ацетатный буферные растворы.

Изменение рН среды не является единственным способом стабилизации лекарственных веществ в растворах. В последнее время используют поверхностно-активные вещества — ПАВ (происходит мицеллообразование) и высокомолекулярные соединения — ВМС (образуются более стойкие комплексные соединения) и др.

Окисление ЛС при хранении происходит под воздействием кислорода. Характерными признаками окисления являются изменение окраски ЛВ или его раствора, появление опалесценции. Например, при хранении легко окисляются препараты железа (II), витамины А и С.

Лекарственные вещества, разрушающиеся под влиянием света и кислорода, становятся непригодными к применению, а в некоторых случаях и опасными для здоровья. Например, обнаружено, что введение в организм адренохрома (окисленного адреналина) может быть причиной галлюцинаций. Поэтому раствор адреналина гидрохлорида после вскрытия флакона необходимо использовать как можно быстрее. Известно также, что продукты окисления резорцина обладают рвотным действием, а хлороформ под действием кислорода воздуха на свету легко образует токсичные продукты (фосген, хлор, хлористый водород).

В процессе приготовления растворов аскорбиновой кислоты, адреналина гидротартрата, новакаиамида, викасола, производ-

ных фенотиазина и других веществ, содержащих карбонильные, фенольные, спиртовые аминогруппы с подвижными атомами водорода, и при их тепловой стерилизации в присутствии кислорода происходит их окисление и образуются токсичные продукты.

На практике применяют различные методы, замедляющие процессы окисления:

- использование ингибиторов окислительного процесса;
- применение комплексообразователей (трилон Б, тетацинкальций), способных связывать катионы металлов переменной валентности;
- использование соляной кислоты или буферных растворов для снижения рН (гидроксид-ионы катализируют скорость реакции окисления).

Лекарственные вещества могут взаимодействовать также с углекислым газом воздуха: например, оксид магния превращается в карбонат натрия основной. В реакцию с CO_2 вступают соли щелочных металлов и слабых органических кислот (натриевые соли сульфаниламидов, производные барбитуровой кислоты), неорганические препараты меди, цинка, железа.

Под воздействием света, температуры и при изменении рН среды возможно превращение оптически активного ЛВ в его оптический изомер (реакции рацемизации). Образующиеся оптические изомеры могут обладать сниженным фармакологическим эффектом, не обладать таковым или проявлять токсичность. Например, левовращающий оптический изомер адреналина гидрохлорида в 15–20 раз активнее правовращающего.

При хранении лекарственных веществ под действием температуры, света и изменения рН среды протекают реакции полимеризации и поликонденсации. Например, при хранении формалина при температуре ниже 9°C образуется твердое вещество — параформ.

Биологические процессы вызывают изменения в лекарствах под влиянием жизнедеятельности микроорганизмов, что приводит к изменению стабильности лекарственных средств и инфицированию человека.

Лекарства чаще всего загрязняются сапрофитами, широко распространенными в окружающей среде. Сапрофиты разлагают ор-

ганические биополимеры: белки, липиды, углеводы. Дрожжевые и нитчатые грибы разрушают алкалоиды, антипирин, гликозиды, глюкозу, различные витамины.

Срок годности ЛС может резко снижаться из-за низкого качества упаковки. Например, при хранении растворов для инъекций во флаконах или ампулах из некачественного стекла происходит переход силиката натрия и калия из стекла в раствор. Это приводит к увеличению значения рН среды и образованию «блесток» (частичек разрушенного стекла). При повышении рН соли алкалоидов и синтетических азотсодержащих оснований разлагаются со снижением или потерей лечебного действия и образованием токсических продуктов. Щелочные растворы катализируют процессы окисления аскорбиновой кислоты, аминазина, витаминов, антибиотиков, гликозидов, викасола. Кроме того, щелочность стекла также способствует развитию микрофлоры.

4.4.2. Стабилизация

Как уже отмечалось, срок годности ЛС может быть увеличен стабилизацией. Используют два метода стабилизации лекарств — физический и химический.

Методы физической стабилизации, как правило, основаны на защите лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий внешней среды. ФВ последние годы предложен ряд физических приемов повышения стойкости лекарств в процессе их приготовления и при хранении. Например, используется сублимационная сушка термолабильных веществ. Так, водный раствор бензилпенициллина сохраняет свою активность 1–2 сут, в то время как обезвоженный препарат активен в течение 2–3 лет. Ампулирование растворов можно осуществить в токе инертных газов. Возможно нанесение защитных покрытий на твердые гетерогенные системы (таблетки, драже, гранулы), а также микрокапсулирование.

Однако методы физической стабилизации не всегда эффективны. Поэтому чаще используют *методы химической стабилизации*, основанные на введении в лекарства особых вспомогательных ве-

ществ — стабилизаторов. Стабилизаторы обеспечивают стабильность физико-химических, микробиологических свойств, биологической активности ЛС на протяжении определенного срока их хранения. Химическая стабилизация имеет особое значение для лекарств, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической. Стабилизация лекарств — комплексная проблема, включающая изучение устойчивости лекарств в виде истинных растворов или дисперсных систем к химическим превращениям и микробной контаминации.

Примером комплексного подхода к стабилизации легкоокисляемых лекарственных веществ может быть технология получения раствора апоморфина гидрохлорида для инъекций. Наличие двух фенольных гидроксильных групп в молекуле апоморфина обуславливает возможность окисления его кислородом воздуха. При этом водные растворы приобретают сине-зеленую окраску, а активность препарата значительно снижается. Для получения устойчивого лекарственного препарата при его изготовлении используют комбинированный стабилизатор, состоящий из анальгина (обрывает цепи окисления путем связывания пероксидных радикалов) и цистеина (разрушает гидропероксиды). Для устранения каталитического действия гидроксид-ионов к раствору добавляют соляную кислоту.

Для предотвращения окислительно-восстановительных процессов в растворах используют прямые антиоксиданты (натрия сульфит, натрия пиросульфит, метионин, кислоту аскорбиновую, цистеин и др.), обладающие высоким восстановительным потенциалом, и косвенные антиоксиданты — комплексообразователи (многоосновные карбоновые кислоты, оксикислоты — лимонная, салициловая, виннокаменная, трилон Б, тиомочевина и аминокислоты).

Загрязнение фармацевтических препаратов микробами (микробная контаминация) возможно на всех стадиях их производства, хранения, транспортировки и применения. Вещества, обеспечивающие устойчивость лекарственных средств к микробному загрязнению (контаминации), называют противомикробными стабилизаторами или консервантами.

Консерванты — вспомогательные вещества, применяемые для предотвращения контаминации и размножения микроорганизмов в лекарствах.

При применении консервантов требуется повышенное внимание и особая осторожность, так как они могут обладать аллергическим, канцерогенным, эмбриотоксическим и мутагенным действием. Учитывая эти особенности консервантов, а также их химическую активность, в настоящее время консерванты применяют только в том случае, если физическими методами и специальными технологическими приемами невозможно предотвратить микробную контаминацию лекарств.

К консервантам, вводимым в состав ЛС, предъявляются следующие требования:

- они должны быть без запаха, вкуса, цвета;
- равномерно распределяться в лекарственной форме;
- сохранять химическую устойчивость и антимикробную активность в средах с различным значением pH и температуры;
- действовать на широкий спектр микроорганизмов при малых концентрациях либо быть особенно эффективными по отношению к отдельным их видам;
- не должны способствовать образованию устойчивых форм микроорганизмов;
- не должны оказывать токсическое, алергизирующее и раздражающее действие на организм человека;
- действовать в течение всего срока хранения и применения лекарства.

Отдельную группу стабилизаторов составляют *поверхностно-активные вещества (ПАВ)*, обеспечивающие стабильность дисперсных систем (эмульсий, суспензий, аэрозолей). Молекулы ПАВ обычно состоят из двух частей, противоположных по своей природе. На одном конце молекулы находится гидрофильная (полярная) группа, способствующая растворению ПАВ в воде, вторая часть молекулы — гидрофобная — представляет собой длинную углеводородную цепь, характеризующую растворимость ЛВ в липофильных растворителях (рис. 43). Последняя тем выше, чем длиннее углеводородная цепь.

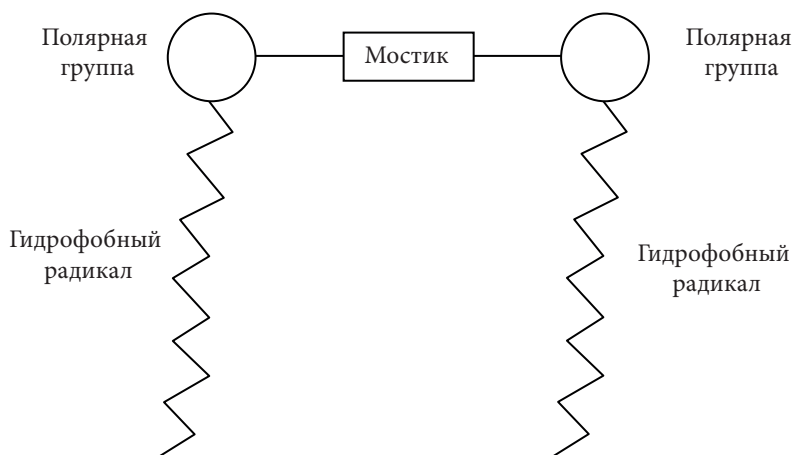


Рис. 43. Схематическое строение молекулы ПАВ

В зависимости от особенностей химического строения и способности к ионизации все ПАВ можно разделить на четыре основные группы:

- а) анионактивные;
- б) катионактивные;
- в) неионогенные;
- г) амфотерные.

Анионактивные ПАВ (соли высших жирных кислот, соли сульфэфигов высших жирных спиртов) благодаря высокой смачивающей и эмульгирующей способности используются для получения стойких лекарственных систем с неполярными или анионными лекарственными веществами.

Стабилизаторы-эмульгаторы имеют дифильные молекулы, обладающие сродством как к гидрофильным, так и гидрофобным жидкостям. Избирательно адсорбируясь на границе раздела фаз, они понижают поверхностное натяжение, образуют поверхностную пленку. Образующийся адсорбционно-сольватный слой обладает известной механической прочностью и сообщает системе устойчивость. Все стабилизаторы-эмульгаторы, в роли которых выступают ПАВы, избирательно растворяются в гидрофильной или гидрофоб-

ной жидкости, чем в основном и обусловлен тип образующейся эмульсии (рис. 44).

К эмульгаторам — стабилизаторам эмульсий «масло–вода» относятся:

- натуральные гидроколлоиды: камеди, эмульгаторы белковой природы (желатин, сухое молоко);
- структурные полисахариды (каррагинан, агар-агар);
- синтетические эмульгаторы (катионактивные, анионактивные, неионогенные).

Эмульгаторами эмульсии «вода–масло» служат ланолин, воск, спермацет, высшие спирты, соли многовалентных металлов с жирными кислотами, эфиры различных спиртов с насыщенными жирными кислотами, моноэтаноламидами жирных кислот.

В эмульсии в качестве консервантов и антисептиков вводят эфиры *n*-гидроксibenзойной кислоты (парабены), кислоты, фенолы. В щелочной среде парабены негидролизуются.

Стабилизация повышает срок годности ЛС. Установленные сроки хранения являются обязательными для любого типа фар-

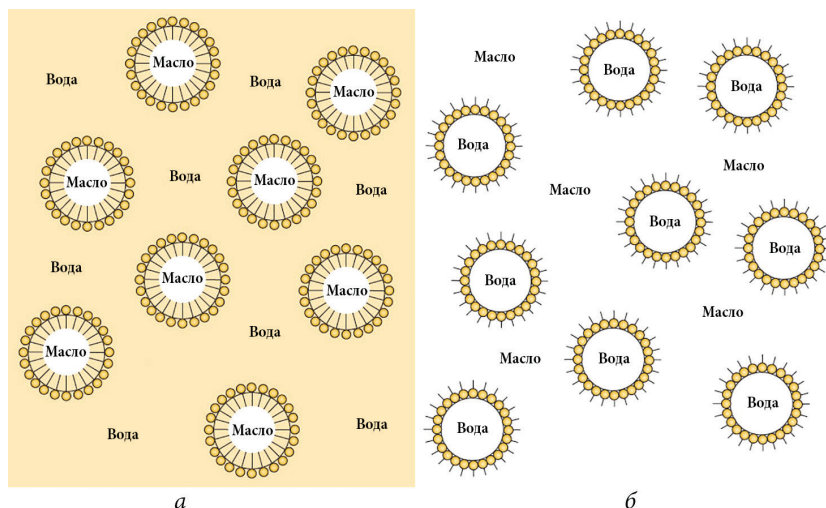


Рис. 44. Типы эмульсий:

а — эмульсия типа «масло в воде»; *б* — эмульсия типа «вода в масле»

мацевтической продукции. Например, аптеки должны соблюдать следующие сроки хранения экстемпорально приготовленных лекарств: водные растворы глюкозы и бензилпенициллина — 1 сут; глазные капли и инъекционные растворы — 2 сут; настои, отвары и слизи — 2 сут; эмульсии и суспензии — 3 сут, остальные лекарства — 10 сут. По истечении указанных сроков лекарства подлежат изъятию и больным не выдаются.

4.4.3. Установление срока годности лекарственных средств

Установление срока годности проводится в соответствии со стандартом ОСТ 42-2-72 «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности» [22]. Первоначальный срок годности лекарственного средства определяет организация-разработчик при подготовке проекта ФС путем экспериментального хранения в течение определенного времени. При определении сроков годности учитывают воздействие температуры, влажности, кислорода, углекислого газа, света и других факторов, а также состав лекарственной формы.

К основным признакам нестабильности лекарственных веществ относятся изменения количественного содержания основного вещества или продуктов разложения, внешнего вида, физических констант (температура плавления и кипения). Поэтому при установлении сроков годности лекарственных средств в течение всего экспериментального периода ведут контроль по основным показателям качества лекарства. Главная задача определения стабильности — разработка научно обоснованных рекомендаций по условиям и срокам хранения лекарственных средств.

Для установления стабильности из каждой серии лекарств закладывают партии ЛС на хранение в обычных условиях и затем проводят контроль их качества по нормативно-техническим документам (НТД) в течение всего срока хранения.

Второй способ определения стабильности — *метод ускоренного старения* — основан на изучении кинетики разложения лекарствен-

ного препарата. Если механизм разложения препарата не изменяется при повышении температуры, то скорость реакции разложения можно повысить при нагревании и благодаря этому значительно быстрее определить некоторые характеристики, необходимые для оценки стабильности препарата.

Уравнение, связывающее константу скорости реакции и температуру, позволяет найти значение энергии активации:

$$\lg K = \lg A - \frac{E}{2,303 \cdot R \cdot T},$$

где K — константа скорости реакции; A — эмпирическая постоянная; E — энергия активации; R — универсальная газовая постоянная; T — температура, К.

Используют величины констант скорости при нескольких температурах и находят среднее значение E из уравнения:

$$\lg \left(\frac{K_2}{K_1} \right) = \frac{E \cdot \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)}{2,303 \cdot R}.$$

По значению энергии активации можно определить константу скорости при любой заданной температуре.

Время хранения или срок годности лекарственного препарата рассчитывают по формуле

$$t = \frac{2,303}{R} \cdot \lg \left(\frac{C_0}{C} \right),$$

где C_0 — исходное содержание препарата (обычно 100 %); C — допускаемое содержание в конце срока хранения.

Это уравнение применяют, если процесс идет по типу реакции первого порядка.

Также можно применять упрощенный метод расчета срока годности, основанный на использовании правила Вант-Гоффа. Суть его заключается в том, что при повышении температуры на каждые 10 °С скорость химической реакции увеличивается в 2–4 раза.

Обычно берут минимальное значение коэффициента, равное 2. Определяют коэффициент ускорения (K) реакции:

$$K = \frac{2(T_{\text{э}} - T_{\text{хр}})}{10},$$

где $T_{\text{э}}$ — экспериментальная температура; $T_{\text{хр}}$ — температура хранения, при которой вещество должно храниться в реальных условиях.

Например, если температура эксперимента равна 40 °С, то $K = 4$. Вещество закладывают в термостат с температурой 40–70 °С и определяют время, в течение которого оно сохраняет все характеристики, удовлетворяющие требованиям НТД. Время хранения в реальных условиях находят по формуле

$$t = K \cdot t_{\text{э}},$$

где t — время хранения в реальных условиях; $t_{\text{э}}$ — время хранения в экспериментальных условиях.

4.5. Правила организации производства медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП)

Лекарственные препараты должны соответствовать требованиям ОФС: не быть токсичными, иметь определенный процент примесей различных веществ и т. д. Лекарственные препараты должны быть чистыми не только химически, но и микробиологически. Для того чтобы обеспечить высокое качество, стабильность, активность и безопасность лекарственных препаратов, предприятие-производитель соблюдает СанПиНы, установленные ГОСТом. На предприятии обязательно должна существовать система контроля качества, которая проверяет соответствие процесса производства требованиям нормативной документации, качество сырья и вспомогательного материала.

Правила производства лекарственных препаратов GMP были введены, в частности, потому, что ЛП имеют существенные отличия от других продуктов, например:

- 1) потребитель не может сам принять решение о покупке;
- 2) ни пациент, ни врач не могут сами оценить потребительские свойства;
- 3) лекарственные препараты не могут иметь второго или третьего сорта, иметь знак качества;
- 4) реклама продукта ограничена.

Требования GMP обеспечивают возможность распространения результатов выборочного контроля на всю серию препаратов.

GMP — свод правил надлежащего производства.

Требования GMP распространяются:

- на систему управления качеством;
- проектирование;
- помещения;
- персонал;
- оборудование;
- организацию производственного процесса;
- сырье и материалы;
- отзыв продукции;
- организацию самоинспекций.

4.5.1. Система контроля качества

Обеспечение качества лекарственного препарата — это комплексная задача. Система контроля качества ЛП должна гарантировать следующее:

- МИБП производятся с учетом требований GMP;
- любое отклонение от установленных процедур документируется и обосновывается;
- технологические процессы и методы контроля обеспечивают требования к качеству, установленные нормативными документами (регламентом производства (РП), фармакопейной статьей (ФС), фармакопейной статьей предприятия (ФСП) и т.д.);
- права, обязанности и ответственность руководителей и сотрудников подразделений, лабораторий, цехов, отделов и т.д. определены должностными инструкциями;

- все вопросы, связанные с обеспечением качества МИБП, решаются при непосредственном участии руководителя отдела или лица, исполняющего его обязанности;
- на все производимые МИБП имеются нормативные документы (далее — НД);
- на производстве МИБП используется сырье, материалы, реактивы и упаковочный материал, предусмотренные требованиями НД и прошедшие обязательный входной контроль;
- вся продукция подвергается необходимому контролю в соответствии с установленными методиками, как в процессе производства, так и после его окончания;
- контроль МИБП позволяет обеспечивать надлежащее качество препарата в течение всего срока годности;
- соблюдаются требования по условиям хранения и транспортирования МИБП.

4.5.2. Требования к подготовке специалистов, медицинскому обслуживанию, мерам безопасности условий труда

В организации должно быть необходимое количество персонала, имеющего соответствующее образование и способного выполнять производственные операции или операции по контролю качества в соответствии с нормативными документами. Сотрудник в течение рабочего дня должен работать только в одном помещении и быть занят производством только одного МИБП.

Требования к подготовке персонала:

- 1) вновь принимаемых сотрудников обучают условиям и правилам работы на производстве;
- 2) регулярно проводят переподготовку персонала;
- 3) система обучения персонала должна включать первичное, периодическое, специальное и экстренное обучение;
- 4) система обучения должна охватывать любую производственную деятельность, которая может повлиять на качество готового продукта;

5) регулярно проводится аттестация персонала;

6) все лица, принимаемые на работу, проходят медицинское обследование;

7) к работе не допускаются лица с инфекционными заболеваниями или имеющие повреждения открытых участков тела;

8) в производственных помещениях не допускается принимать еду, пить, курить, наносить косметику, а также хранить продукты питания, напитки, табачные изделия, выращивать комнатные растения;

9) все лица, входящие в производственные помещения, должны строго соблюдать правила личной гигиены, мыть руки и носить защитную одежду;

10) руководитель организации обеспечивает регулярный контроль состояния здоровья персонала.

В каждой организации должны действовать инструкции, утвержденные в установленном порядке, которые определяют:

- должностные обязанности персонала;
- порядок проведения медицинских осмотров персонала при поступлении на работу и периодической диспансеризации;
- правила соблюдения личной и производственной гигиены персонала;
- порядок проведения подготовки персонала к работе;
- правила приготовления растворов дезинфицирующих средств для обработки перчаток и рук персонала;
- порядок проведения мойки рук и обработки перчаток и рук дезинфицирующими средствами;
- порядок проведения контроля степени микробной контаминации персонала;
- порядок проведения стирки и стерилизации технологической одежды и белья;
- порядок ношения одежды.

4.5.3. Санитарно-гигиенические требования

Санитарно-гигиенические требования к производству МИБП охватывают персонал, помещения, оборудование.

Санитарно-гигиенические требования к персоналу:

- весь персонал при поступлении на работу и во время работы должен проходить регулярные медицинские обследования;

- весь персонал должен быть обучен практике личной гигиены, все занятые в производстве должны соблюдать высокий уровень личной гигиены;

- любой работник с явными признаками заболевания или открытыми повреждениями не должен быть допущен к работе с исходными, упаковочными и применяемыми в технологическом процессе материалами, готовым препаратом, пока условия риска не исчезнут;

- необходимо избегать прямого контакта между руками работающего и исходными материалами, материалами для первичной упаковки, промежуточным или готовым продуктом;

- для гарантии защиты продукции от загрязнения персонал должен носить соответствующую специальную одежду и головной убор, хранящиеся в соответствующих контейнерах;

- в зонах производства и лабораторных исследований не разрешается курение, прием пищи, содержание растений, пищевых продуктов, напитков, сигарет, личных медикаментов.

Каждый человек, входящий в производственные помещения, надевает специальную одежду, соответствующую выполняемым им производственным операциям.

При работе в производственных помещениях различного класса чистоты используют специальную технологическую одежду.

В помещениях *4-го класса чистоты* необходимо носить защитную одежду фабричного изготовления, состоящую из стандартного набора принадлежностей (комбинезон, куртка и брюки, халат, шапочка или косынка — переходная одежда) (см. прил., ил. 18).

В помещениях *3-го класса чистоты* следует носить одно- или двухслойный брючный костюм, собранный на талии, с высоким воротом и соответствующей обувью или дополнительной верхней

обувью (бахилами). Все материалы не должны распространять волокна или частицы.

В помещениях 1-го (А) и 2-го (В) классов чистоты следует использовать комбинезон с воротником-стойкой, стянутой на поясе, с манжетами, плотно облегающими кисти рук и щиколотки ног (см. прил., ил. 19). На одежде не должно быть лишних складок, внутренних и наружных карманов.

Головной убор должен иметь форму шлема-капюшона, полностью закрывающего волосы, нос, рот и подбородок. Работу проводят в маске, стерильных перчатках из резины или эластичных полимеров, а также в простерилизованной обуви. Сверху на обувь надевают бахилы, полностью закрывающие ступню.

Нижнюю часть брюк заправляют в бахилы, а рукава комбинезона — в перчатки. Ни одна часть тела или нижнего белья не должна быть открыта. Одежда должна быть удобной для работы и пригнана по фигуре.

Чистые стерильные защитные приспособления должны иметься на каждую рабочую процедуру или, как минимум, на день, маски и перчатки меняют на каждую рабочую процедуру.

Технологическая одежда должна быть изготовлена из материала, отвечающего гигиеническим требованиям, и обладать минимальным ворсоотделением. Стирать, чистить ее и хранить необходимо таким образом, чтобы она не подвергалась дополнительному загрязнению.

Перчатки и руки во время работы регулярно обрабатывают дезинфицирующими средствами.

Санитарно-гигиенические требования к помещениям. Планировка производственных помещений должна обеспечивать:

- полное соблюдение условий санитарно-гигиенического режима;
- поточность процесса с кратчайшими расстояниями между технологически связанными помещениями;
- исключение взаимопересечения людских и технологических потоков;
- максимальную группировку помещений с одинаковой степенью чистоты;

— рациональное размещение оборудования и материалов для предотвращения смешения различных видов и серий исходного сырья, полупродуктов и готовых лекарственных средств.

В здании должны быть предусмотрены:

— чистые и удобные санитарно-бытовые помещения, расположенные вблизи производственных помещений;

— системы вентиляции, водопровода и канализации, удаления отходов производства и другие, необходимые для обеспечения чистоты помещения, оборудования и готового продукта;

— установки кондиционирования, необходимые для поддержания в помещениях температуры и относительной влажности воздуха, требуемых для сохранения качества препарата во время его производства и хранения.

Выделяют помещения для хранения моющих и дезинфицирующих средств, инвентаря и материалов, применяемых при уборке помещений и обработке оборудования.

Предусматривают использование дезинфицирующих средств и их чередование для предотвращения формирования устойчивых форм микроорганизмов.

Регулярно проводят контроль (по соответствующим инструкциям) содержания механических частиц и/или микроорганизмов в воздухе классифицируемых производственных помещений и контроль степени микробной обсемененности оборудования, поверхностей помещения, рук персонала и технологической одежды.

Помещения более высокого класса чистоты необходимо располагать внутри помещения более низкого класса.

Помещения 1, 2, 3-го классов чистоты не допускается располагать в подвале или в цокольном этаже.

4.5.4. Требования к помещениям

Здания для производства МИБП проектируют в соответствии с нормативными документами.

Производство МИБП может осуществляться в одном или нескольких зданиях, расположенных в соответствии с требованиями

нормативных документов на установленном расстоянии от жилой застройки, а также других объектов, которые могут отрицательно влиять на производственный процесс и качество продукции.

Территория, на которой расположены здания производства МИБП, должна иметь зеленую зону и ограждение.

При планировании размещения производственных подразделений в зданиях предусматривают следующее:

- объединение производственных помещений отдельных наименований МИБП в функционально-технические блоки: культивирования микроорганизмов, инактивации, концентрации, очистки, розлива, хранения, санитарно-бытовые помещения и т. д., которые при необходимости должны быть оборудованы автономными системами обеспечения производственного процесса;

- поточность производства с кратчайшими расстояниями между отдельными технологическими участками. Производственные помещения должны быть связаны между собой передаточными шлюзами отдельно для прохода персонала и для передачи продукции по этапам технологии;

- исключение пересечения путей следования персонала и технологических потоков, пересечения «грязных» и «чистых» потоков движения продукции, отходов производства, лабораторной посуды, расходных материалов и пр.;

- группировку технологических помещений по классу чистоты.

Помещения для упаковки МИБП должны быть достаточными по площади и обеспечивать условия для правильной организации технологических операций, включая перемещение МИБП и упаковочных материалов, а также хранения этикеток на внешнюю упаковку и упаковочных материалов.

Оборудование должно быть расположено так, чтобы устранить опасность смешивания как различных МИБП, так и разных серий одного и того же МИБП.

В помещении для хранения МИБП поддерживают температуру и влажность воздуха в соответствии с инструкциями по применению хранимых препаратов и санитарными правилами, проверку которых осуществляют не реже 2 раз в сутки или автоматически регистрируют на пишущих устройствах. Для наблюдения за этими

параметрами складские помещения обеспечивают термометрами и гигрометрами, которые закрепляют на внутренних стенах хранилища вдали от нагревательных приборов на высоте 1,5–1,7 м от пола и на расстоянии не менее 3 м от дверей. Термометры и гигрометры должны иметь автоматические датчики, установленные снаружи.

В процессе хранения ответственное лицо осуществляет регулярный визуальный контроль (не реже 1 раза в месяц) за состоянием внешней упаковки. На складе готовой продукции категорически не допускается хранение сырья, материалов, полуфабрикатов МИБП и оборудования, не имеющего отношение к работе склада.

4.5.5. Требования к оборудованию

Оборудование должно быть сконструировано, смонтировано и размещено таким образом, чтобы:

- обеспечивать непрерывность процесса производства МИБП;
- оптимизировать потоки исходного сырья, материалов и свести к минимуму перемещение персонала;
- гарантировать условия асептичности и стерильности в процессе эксплуатации;
- создавать удобства для выполнения производственных операций и уменьшать риск ошибок;
- допускать эффективную уборку пыли и грязи.

Оборудование используют в строгом соответствии с назначением и инструкцией по эксплуатации, в процессе его установки проводят валидацию.

Требования к элементам оборудования, соприкасающимся с МИБП:

- не должны подвергаться химическим реакциям, коррозии, окислению, ощелачиванию, содержать вещества, которые, выделяясь или вымываясь, могут попасть в состав МИБП;
- не должны быть пирогенными, поверхностно-активными, токсичными, взаимодействовать с МИБП, оказывать влияние на чистоту МИБП;

— должны быть изготовлены из материалов, не оказывающих ингибирующего действия на активность препарата.

Герметизация оборудования и коммуникаций является обязательной предпосылкой работы в стерильных условиях. Транспортирование МИБП по трубопроводам, а также рабочий режим аппаратов не должны нарушать стерильности продукта.

В процессе производства все части оборудования, контактирующие с продуктом, не должны нагреваться выше 32 °С.

Установки для обработки воды должны гарантировать получение воды соответствующего качества. Полученная вода должна храниться или циркулировать при температуре 80 °С или не более 4 °С, т. е. при условиях, предупреждающих микробный рост.

Фильтры для фильтрации МИБП, вводимых парентерально, не должны отделять волокна.

Части оборудования, заполняемые в производственном процессе теми или иными МИБП или их составляющими, очищают сразу после завершения процесса. Это позволяет исключить перекрестное загрязнение последующих серий, особенно в случаях, где компоненты МИБП могут адсорбироваться на пластиковых линиях, и избежать размножения микроорганизмов и присыхания материала.

Процесс очистки должен приводить к полному удалению всех следов ранее изготовленного материала. После очистки в аппарате не должна оставаться влага, способствующая размножению бактерий и накоплению пирогенов.

4.5.6. Требования к валидации

Валидация заключается в документированном подтверждении соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации.

Основные элементы валидации:

— оценка монтажа и работоспособности основного технологического и вспомогательного оборудования, в том числе компьютерных систем;

- оценка условий и параметров технологического процесса;
- оценка предела возможного отклонения в ведении процесса;
- оценка методов анализа;
- составление протоколов и отчета, аттестующих технологический процесс.

В каждой организации по производству МИБП проводят валидацию систем обеспечения технологических процессов, всего технологического оборудования, процессов и методов контроля.

В каждой организации по производству лекарственных средств должен быть разработан валидационный план, в соответствии с которым проводится валидация конкретного оборудования, процесса или метода. Валидационный план утверждает заместитель руководителя по качеству.

4.5.7. Требования к сырью, материалам, реактивам

Организация должна иметь перечень материалов, подлежащих входному контролю, с указанием контролируемых показателей.

Получение каждой серии материалов регистрируют. При этом проверяют совпадение сведений в бланке заказа, в накладной, на этикетках поставщика и в сопроводительных документах, целостность упаковки и этикеток, отсутствие загрязнений на упаковке, наличие документов, удостоверяющих качество полученных материалов (паспорт, сертификат).

Каждая серия полученных материалов подвергается входному контролю. Результаты контроля регистрируют.

Материалы хранят в специальных помещениях, изолированных от основного производства, с соблюдением условий, обеспечивающих их сохранность в течение регламентированных сроков хранения и предотвращающих их смешивание и загрязнение. Для предотвращения смешивания и загрязнения сырья предусматривают отдельные помещения или участки приема, хранения и выдачи. При хранении материалов к ним обеспечивают удобный доступ.

Материалы должны иметь специальную маркировку. Следует использовать цветные этикетки в процессе прохождения различных

стадий контроля и в зависимости от его результатов: материалы находятся на карантине — желтый цвет, взяты на контроль — белый цвет (помечается каждая емкость, из которой взяты образцы на контроль), разрешены к использованию — зеленый цвет, забракованы — красный цвет.

Материалы, прошедшие входной контроль и разрешенные к использованию, хранят отдельно от материалов, которые находятся на карантине или были забракованы при контроле.

Особые требования соблюдают для материалов внутренней упаковки препаратов (ампулы, флаконы, банки, пробки и др.). Их изготавливают из материалов, разрешенных для использования в медицинских целях и не влияющих на качественные показатели и стабильность помещенных в них препаратов. Материалы внутренней упаковки, используемые в производстве МИБП, должны:

- обеспечивать герметичную защиту препаратов от возможной контаминации, воздействий неблагоприятных условий внешней среды и механических воздействий;
- обеспечивать при необходимости постоянство создаваемых условий (вакуум, инертный газ);
- быть достаточно прозрачными для визуальной оценки физических свойств препаратов;
- быть удобными при применении препаратов и эстетичными по внешнему виду.

4.5.8. Требования к технологическому процессу

Для обеспечения выпуска МИБП, соответствующих требованиям нормативных документов, технологический процесс осуществляют в соответствии с действующим регламентом производства. Любые изменения в технологическом процессе вносят в регламент и утверждают в установленном порядке.

Производственные штаммы микроорганизмов, маточные посевные серии и банки клеточных культур, используемые в производстве МИБП, хранят в изолированных помещениях. Доступ в помещения, где они хранятся, разрешается только определенному персоналу.

Все емкости, используемые в технологическом процессе, должны быть четко промаркированы.

При производстве стерильных МИБП создают зоны с положительным давлением. На участках, где используют патогенные микроорганизмы, требуется создание зон отрицательного давления. Воздух помещений, где проводят работы с патогенным материалом, не должен рециркулировать.

Помещения, предназначенные для использования субстанций животного происхождения и микроорганизмов, не имеющие непосредственной связи с основным производственным процессом, должны быть изолированы и иметь автономную систему вентиляции и отдельный персонал.

Приготовление буферных растворов, питательных сред и т. п. осуществляют в специальных помещениях, не имеющих непосредственного отношения к производственному процессу.

При проведении технологического процесса производства МИБП должны обеспечиваться следующие условия:

- поточность технологического процесса, исключающая возможность перекреста промежуточных продуктов и полуфабрикатов, получаемых на разных стадиях производства;
- внесение взвешенного и/или отмеренного сырья (реактивов, полуфабриката) на этапах производства при получении каждой серии препарата уполномоченным персоналом цеха в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП). Эту работу должен проводить один сотрудник под контролем другого;
- контроль качества продукта на отдельных этапах технологического процесса в полном объеме, предусмотренном нормативными документами. Результаты контроля должны регистрироваться в протоколах производства серии;
- хранение продукции, подлежащей розливу или фасовке (таблетки, свечи и др.), в надлежащих условиях, обеспечивающих сохранение ее свойств.

На каждом этапе технологического процесса необходимо регистрировать объем выхода продукции и сопоставлять его с регламентированным выходом.

В ходе постадийного контроля проверяют:

- выполнение регламентированных технологических операций и соблюдение технологических режимов работы;
- соблюдение режимов и сроков хранения сырья, материалов, реактивов, полуфабрикатов;
- правильность и четкость маркировки полуфабрикатов и используемых материалов (реактивов);
- санитарное состояние цехов, рабочих мест и оборудования.

Результаты постадийного контроля отражают в протоколе производства серии. При обнаружении отклонений от режимов и норм технологического процесса должны быть приняты соответствующие меры. Все отклонения регистрируют в соответствующих протоколах и о них своевременно информируют руководителя организации.

После окончания всех видов контроля, предусмотренного ФСП, полностью промаркированный и упакованный во внешнюю упаковку готовый препарат (серия) передают в отдел биологического и технологического контроля (ОБТК).

Требования к маркировке и упаковке:

Готовый продукт должен иметь четкую маркировку. Содержание маркировки и оформление надписей должны соответствовать требованиям, установленным действующей нормативной документацией на конкретные виды препаратов.

Транспортирование этикеток из помещения для хранения к линии маркировки и упаковки организуют так, чтобы гарантировать невозможность их смешивания или замены этикетками, предназначенными для маркировки других МИБП.

Особенности производства биологических продуктов:

- биологическим продуктам присуща нестабильность, изменчивость свойств сырья и сопутствующих продуктов;
- биологический продукт является субстратом для микроорганизмов;
- биологические методы контроля менее стабильны, чем химические;
- первостепенное значение имеет внутрипроизводственный контроль;
- сотрудники должны иметь специфическую подготовку;

- нельзя допускать к производству носителей инфекции, использовать животных;
- следует осуществлять контроль за состоянием здоровья животных;
- спецификация на используемые материалы должна включать дополнительную информацию;
- для контроля стабильности не применяется метод ускоренного старения;
- особое внимание уделяется операциям по удалению вирусов;
- применяется хроматографическое оборудование;
- устанавливаются критерии срока службы и методов стерилизации хроматографической колонки.

5. АНАЛИЗ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

5.1. Система безопасности пищевых продуктов ХАССП

ХАССП — это система управления безопасностью пищевых продуктов.

Производство продуктов питания — процедура очень ответственная. Еще недавно на предприятиях соответствующей специализации качество выпускаемых полуфабрикатов, мяса, молока и других продуктов проверялось только на заключительном этапе — перед отправкой в магазины. В 2013 г. в России был принят новый регламент, согласно которому все предприятия сферы пищевой промышленности должны внедрить в производство новую систему контроля ХАССП [23].

Основные принципы системы ХАССП. Это инновационная технология, представляющая собой набор обязательных для каждого предприятия действий, направленных на обеспечение безопасности потребителей пищевой продукции в России. Впервые эта популярная на Западе методика была применена в США в 60-х гг. прошлого века. От действующей ранее на российских предприятиях системы контроля качества ХАССП отличается кардинальным образом.

Прежде всего, внедрение ХАССП предполагает разбивку всего производственного процесса на несколько ключевых моментов, напрямую влияющих на конечный результат (рис. 45). Далее все

этапы объединяются в единую, хорошо продуманную систему. При разработке проекта ХАССП, помимо всего прочего, определяются важные контрольные точки, по которым в дальнейшем можно легко отследить технологически проблемные места предприятия и в короткие сроки решить все проблемы. Попросту говоря, ХАССП — это тот же ГОСТ, но более конкретный, расширенный и адаптированный к современным реалиям. За много лет использования за рубежом эта система, как считают многие отечественные эксперты, безусловно, доказала свою полезность и эффективность. Качество продукции при ее применении повышалось даже у тех западных производителей, у которых и раньше репутация в отношении качества выпускаемой продукции была практически безупречной [23].

Когда начала внедряться? Первоначально предполагалось, что перейти на новую систему контроля качества предприятия пище-

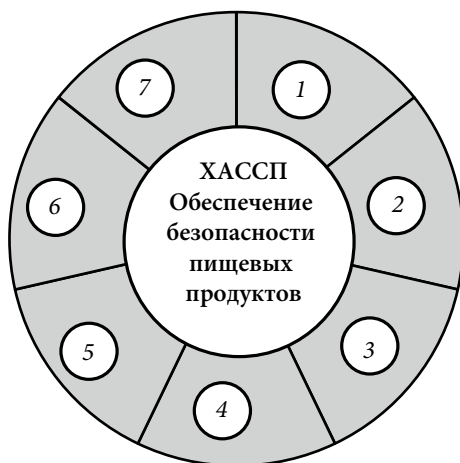


Рис. 45. Основные ключевые моменты контроля производственного процесса по принципам ХАССП:

- 1 — выявление опасностей, связанных с появлением рисков;
- 2 — выявление CCPs; 3 — установление критических пределов;
- 4 — осуществление непрерывного мониторинга; 5 — осуществление корректирующих мер; 6 — верификация и валидация;
- 7 — ведение документации

вой промышленности должны в 2013 г. Однако позднее специальным решением Таможенного союза на внедрение этой технологии была установлена отсрочка на два года. Фактически ввести у себя на производстве ХАССП предприятия должны были к 15 февраля 2015 г. [23].

Где должна быть внедрена? Под требования реализации ХАССП попадают следующие предприятия пищевой промышленности и аграрного комплекса:

- овощеводческие, а также занимающиеся выращиванием чая, злаковых, специй, фруктов;
- изготовители готовой пищевой продукции и полуфабрикатов;
- транспортные компании, занимающиеся перевозкой пищевых продуктов;
- складские предприятия той же специализации;
- продуктовые магазины;
- заведения общественного питания;
- цеха, специализирующиеся на упаковке готовой продукции [23].

Согласно регламенту, получать собственно сам сертификат ХАССП всем этим предприятиям необязательно. Важно именно внедрить эту систему в производство. Контролирующие организации при проведении проверок будут обращать внимание не на наличие подтверждающей бумаги, а именно на реальное использование методики.

Нужен ли сертификат и для чего? Получать этот документ предприятия пищевой промышленности, реализовавшие систему ХАССП, могут по собственному усмотрению. Использование сертификата, согласно регламенту, необходимо только в следующих случаях:

- при участии в тендерах на госзакупки;
- при подписании соглашений, касающихся распространения продукции через сетевые магазины;
- для подписания договоров с иностранными предприятиями той же специализации;
- при заключении крупных сделок в сфере пищевого бизнеса [23].

Подготовка к внедрению. Контролировать качество продукции при применении методики ХАССП должно на всех этапах производства. В рамках внедрения этой технологии на предприятиях пищевой промышленности должны быть проведены следующие мероприятия:

- выполнен аудиторский контроль всех этапов производства продукции и ее хранения;
- произведен комплексный мониторинг менеджмента принятой системы безопасности;
- проведено обучение персонала основным требованиям ИСО 22000;
- разработан собственно сам проект ХАССП на предприятии общественного питания, в хлебопекарне, на ферме и т. д.;
- определены ключевые точки процесса производства, оказывающие критическое влияние на качество конечного продукта [23].

На заключительном этапе подготовки проводится финальный аудит с указанием обнаруженных недочетов и способов их устранения. Далее можно приступать собственно к реализации разработанной программы в процессе производства.

Порядок внедрения системы. Введение контроля ХАССП на пищевом предприятии обычно включает в себя несколько шагов [23]:

1. Создается группа ХАССП. Она должна состоять из двух или более человек. Причем следует привлечь в том числе и сторонних экспертов для решения нестандартных вопросов.
2. Выполняется описание сырья и готовой продукции. Этот документ составляет созданная группа. В описании указывается наименование продуктов, состав, срок годности, инструкция по применению, тип упаковки и т. д.
3. Определяются возможные способы использования продукции (по назначению, непреднамеренное обращение, влияние ингредиентов на детей, беременных).
4. Разрабатывается схема технологического процесса. В диаграмме должны быть учтены все этапы изготовления пищевой продукции.
5. Схема тестируется на рабочем месте.
6. Анализируются возможные опасности и риски.

7. Определяются самые важные критические контрольные точки производства.

8. Устанавливаются критические пределы для каждой точки.

9. Создается система мониторинга каждого этапа производства.

10. Разрабатывается план корректирующих действий. Этот документ должен включать в себя такие пункты, как превышение критического предела, установка и способ устранения возникшей опасности, определение технологии утилизации некачественного продукта и т. д.

11. Определяются методы проверки (валидация, верификация).

12. Внедряется учетная документация (приказ о назначении группы, блок-схема, описание сырья, протокол определения критических контрольных точек (ККТ), перечень ответственных лиц).

Ведение журналов и графиков. ХАССП — это четкая система, реализация которой на предприятии должна быть подтверждена документально. Необходимо зафиксировать на бумаге все этапы контроля производства [23]:

1. Входной контроль. На предприятии заводится журнал безопасности инвентаря, сырья и материалов. Помимо этого в наличии должны иметься удостоверения качества, ветеринарные свидетельства и пр.

2. Программа производственного контроля. Утверждается руководством или СЭС. Также на предприятии должны иметься графики проверки санитарно-гигиенического состояния производства, микробиологического и химического контроля.

3. Прием посетителей (разработка правил).

4. Медосмотры. Для всех работников должны быть специальные книжки с отметками о прохождении флюорографии и курсов гигиенического обучения. Помимо этого на предприятии заводятся журналы контроля заболеваний работников и допуска к работе. Проверяющим органам также предоставляются договор на обследование сотрудников и график проведения осмотров.

5. Мойка и дезинфекция. Программа ХАССП предполагает разработку на предприятии графика санитарных дней, ведение журнала приготовления моющих средств, составление инструкции по дезинфекции.

6. Работа инженерных систем. На предприятии должны быть в наличии договор на обслуживание вентиляции и журнал контроля температурно-влажностного режима.

7. Автотранспорт. На заводе должны быть заведены журналы контроля температуры транспортировки продуктов и регистрации дезинфекции кузовов машин и заключен договор на проведение санобработки автотранспорта.

8. Оборудование. Производство продуктов питания по системе ХАССП возможно только на оборудовании, имеющем технические паспорта.

9. Управление отходами. На предприятии должны быть договоры на вывоз мусора, его утилизацию и график этой процедуры.

10. Контроль качества. Вся реализуемая продукция предприятия должна иметь санитарно-эпидемиологическое заключение. Также необходим реестр удостоверений о качестве.

Требования к работникам. ХАССП — это система, внедрение которой предполагает [23]:

- периодическое прохождение всеми работниками медицинских осмотров (в том числе и при трудоустройстве);

- соблюдение сотрудниками санитарных норм в производственных и хозяйственных помещениях.

Принимать пищу, например, на рабочем месте, согласно новым правилам, работникам предприятий не разрешается. Лица же с инфекционными заболеваниями или с подозрением на них не могут находиться в цехах ни при каких обстоятельствах.

Наказание за отсутствие контроля. Тем предприятиям, на которых новая система ХАССП внедрена не была, в случае проверки придется заплатить крупный штраф. При обнаружении нарушения в первый раз с компании взимается 600 тыс. руб. Во второй раз предприятие должно будет заплатить уже 1 млн руб. Проводить проверки на наличие системы ХАССП на предприятии, согласно регламенту, могут только уполномоченные сотрудники Роспотребнадзора [23].

5.2. Принципы системы ХАССП (НАССР)

Принципы системы ХАССП (НАССР) — безопасность продуктов питания [24].

Качество производимой пищевой продукции в первую очередь определяет ее конкурентоспособность. Решающую роль здесь играют показатели безопасности при ее производстве.

Система ХАССП (НАССР — *Hazard Analysis and Critical Control Point*), которая была введена в обязательном порядке для предприятий пищевой отрасли с 1 февраля 2015 г., гарантирует обеспечение производственных мощностей качественными и безопасными продуктами питания [24].

Свод правил, которые касаются производственной деятельности организации, основывается на 7 основных принципах ХАССП, являющихся фундаментом для разработки системы контроля за качеством и безопасностью продукции.

7 принципов ХАССП

П р и н ц и п 1. Анализ рисков. Суть принципа заключается в проведении анализа опасных факторов в отношении каждого технологического процесса. Такой анализ подразумевает выявление и сопоставление перечня рисков и опасностей, которые могут быть причиной заражения определенного пищевого продукта в процессе изготовления, и разработку мер профилактики для недопущения развития рисков. Для обеспечения безопасности пищевых продуктов следует исключить негативное влияние биологических, химических и физических факторов.

Степень бесконтрольности этих факторов и является определяющей в возникновении рисков в производственной деятельности, которые могут стать причиной изменения состава конечного пищевого продукта и, соответственно, сделать его небезопасным для употребления человеком [24].

П р и н ц и п 2. Критические контрольные точки (ККТ). Задача заключается в выявлении критических контрольных точек в каждой фазе технологического процесса.

Понятие ККТ означает этап, момент или операцию, в процессе которых существует возможность применить механизмы контроля

для ликвидации или уменьшения рисков и опасностей до допустимого уровня, после чего исключается возможное заражение пищевого продукта. Для каждого установленного фактора риска разрабатываются и принимаются адекватные меры.

После анализа рисков и опасностей полученную информацию используют для определения конкретных этапов производственного процесса, представляющих собой критические точки.

Статистика здравоохранения говорит о том, что основная причина заражения человека — это употребление небезопасных продуктов питания, поэтому нормативами и правилами для идентификации ККТ в первую очередь определен строгий контроль рисков микробиологического заражения сырья и ингредиентов на протяжении всего процесса изготовления продукции.

Специально для определения описанных ККТ комитетом NASCMF был разработан метод «графа принятия решений». Впрочем, никто не обязывает предприятие использовать именно эту модель исследования [24].

П р и н ц и п 3. Установление критических пределов для ККТ. Задача — установить критические пределы, при достижении которых следует принимать меры для предупреждения развития выявленных рисков в той или иной критической контрольной точке.

Критическим пределом в данном случае представлено наибольшее или наименьшее значение какого-либо показателя в ККТ, при корректировке которого можно предотвратить, устранить или снизить до допустимого уровня факторы риска, угрожающие безопасности пищевого продукта. Эти пределы основываются на технологических показателях, таких как:

- активность воды и ее количественный показатель;
- уровень титруемой кислотности и pH;
- концентрация соли, хлора;
- температурные показатели;
- время изготовления продукции;
- присутствие небезопасных микроорганизмов, которые подлежат устранению.

Все параметры критических пределов базируются на применяемых нормативных документах или методических рекомендациях

FSIS. Такие рекомендации и схемы описаны в научно-технической литературе и обзорах авторитетных экспертов, являющихся членами отраслевых структур, научных кругов и профессиональных объединений.

Предприятие пищевой промышленности должно стремиться установить более строгие критические пределы по сравнению с предусмотренными документами FSIS и мнением экспертов для более тщательного соблюдения всех нормативных требований. Такой надежный запас показателей гарантированно устранил мельчайшие отклонения от установленных норм и правил [24].

П р и н ц и п 4. Контроль. После определения критических контрольных точек и оптимизации их показателей разрабатывается процедура контроля. В систему контроля входят все наблюдения и замеры за состоянием ККТ в целях соблюдения критических пределов.

Наиболее предпочтительным вариантом является непрерывный метод контроля. В тех случаях, когда непрерывное наблюдение не оправдывает себя ни с технической, ни с экономической точки зрения, допустимо проведение периодических контрольных процедур с частотой, достаточной для координирования рисками в ККТ.

Осуществление контроля над каждой критической контрольной точкой возлагается на сотрудников организации, которые должны вести учет всех полученных результатов и выявленных отклонений. От качества и уровня организации системы учета будет зависеть скорость принятия ответных мер при возможных отклонениях от критических пределов [Там же].

П р и н ц и п 5. Корректирующие действия. В разрабатываемом плане ХАССП должны быть четко определены корректирующие действия, которые надлежит незамедлительно предпринять в том случае, если значения показателей конкретной ККТ выйдут за рамки установленных пределов. Этот принцип подразумевает, что для безопасного изготовления пищевых продуктов обязательным условием является четкая концепция организации производства с быстрым реагированием на предотвращение факторов риска.

Лежащий на столе у директора предприятия план ХАССП еще не гарантирует отсутствие проблем. Поэтому одной из важных со-

ставных частей плана ХАССП является планирование комплексных мероприятий, направленных на устранение возможных отклонений. Именно для экстренных случаев разрабатывается план действий, позволяющий выявлять причину отклонений и определять порядок нейтрализации потенциально опасных либо не соответствующих нормам продуктов [24].

П р и н ц и п 6. Порядок учета. Должен быть разработан эффективный порядок учета функционирования всей системы ХАССП с ведением соответствующей документации. Система ХАССП направлена на оптимизацию процесса изготовления пищевой продукции, выявления факторов риска и их ликвидацию. Продуктивность системы напрямую зависит от умения вести систематический и достоверный учет выполнения плановых процедур. Учетная документация должна находиться в открытом доступе. Ознакомление с документами должно быть доступно как для сотрудников предприятия, так и для контрольных инстанций [Там же].

П р и н ц и п 7. Систематические ревизии. Эффективное следование плану ХАССП подразумевает проведение систематических ревизий. В ходе первой проверки ревизионная комиссия подтверждает способность системы адекватно и полноценно противостоять существующим рискам. Дальнейшие периодические ревизии проводятся с применением дополнительных тестов, методов и процедур, в задачи которых входит определение соответствия системы ХАССП плану ХАССП и возможные корректировки обеспечения безопасности пищевых продуктов [Там же].

5.3. Технические регламенты и ГОСТы. **Техническое регулирование**

Федеральный закон «О техническом регулировании» от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ дает определение технического регулирования. Техническое регулирование — это «правовое регулирование отношений в области установления, применения и исполнения обязательных требований к продукции, выполнению работ или оказанию услуг и правовое регулирование отношений в области

оценки соответствия» [5]. Техническое регулирование обеспечивает баланс между продукцией, поступающей на рынок, и ее свободным перемещением к потребителям.

Основные принципы технического регулирования:

1) применение единых правил установления требований к продукции, выполнению работ или оказанию услуг;

2) соответствие технического регулирования уровню развития национальной экономики, материально-технической базы, а также уровню научно-технического развития;

3) независимость органов по аккредитации и по сертификации от изготовителей, продавцов, исполнителей и приобретателей, в том числе потребителей;

4) единство правил и методов исследований (испытаний) и измерений при проведении процедур обязательной оценки соответствия;

5) единство применения требований технических регламентов независимо от видов или особенностей сделок;

6) недопустимость одновременного возложения одних и тех же полномочий на два и более органа государственного контроля (надзора) за соблюдением требований технических регламентов.

В табл. 7 приведены цели, средства, методы и результаты технического регулирования.

В области технического регулирования различают 3 вида регулирующих мер (рис. 46).

Вторая группа регулирующих мер, осуществляемых государством, предполагает оценку соответствия качества продукции требованиям нормативных документов, а именно технических регламентов, соответствующих стандартов, сводов правил.

Технический регламент (ТР) — документ, который принят федеральным органом исполнительной власти и устанавливает обязательные для исполнения и применения требования к объектам технического регулирования либо непосредственно, либо путем ссылки на стандарт или свод правил, либо путем включения в себя содержания этих документов.

Свод правил — документ, содержащий технические правила и (или) описание процессов, характеризующий стоимость жизненного цикла (СЖЦ) продукции.

Характеристики технического регулирования

Цель	Средства и методы	Результат
1. Защита жизни, здоровья граждан, имущества 2. Охрана окружающей среды 3. Повышение конкурентоспособности продукции, работ, услуг 4. Предупреждение действий, вводящих в заблуждение приобретателей	1. Установление обязательных требований 2. Установление требований на добровольной основе 3. Оценка соответствия: подтверждение соответствия (декларирование, сертификация) 4. Государственный контроль (надзор), аккредитация	1. Компетентный выбор продукции, работ, услуг приобретателями 2. Условия для свободного перемещения товаров 3. Техническая и информационная совместимость 4. Взаимозаменяемость продукции 5. Инновации

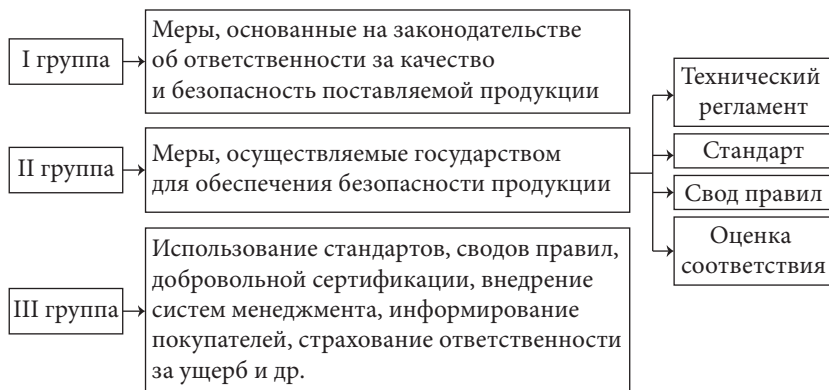


Рис. 46. Виды регулирующих мер в техническом регулировании

Оценка соответствия — деятельность, связанная с прямым или косвенным определением того, что соответствующие требования соблюдаются.

Целями технических регламентов являются:

1) обеспечение безопасности жизни, здоровья и имущества граждан, государственного или муниципального имущества;

2) обеспечение охраны окружающей среды, жизни или здоровья животных и растений;

3) предупреждение действий, вводящих в заблуждение приобретателей.

К объектам технических регламентов относятся продукция и процессы, характеризующие все стадии жизненного цикла продукции.

В технических регламентах содержатся все требования, обеспечивающие безопасность и направленные на защиту прав приобретателей. Следует отметить, что требования, не включенные в технические регламенты, не являются обязательными для исполнения и применения.

Предписывающие технические регламенты содержат конкретные требования к продукции, в то время как в *основополагающих* технических регламентах требования формируются в виде общих требований, выраженных в том числе и качественными характеристиками. Конкретные числовые показатели устанавливаются путем ссылок на стандарт или свод правил.

Общие (горизонтальные) технические регламенты разрабатываются на широкие группы продукции и касаются вопросов обеспечения одного или нескольких видов безопасности.

Специальные (вертикальные) технические регламенты разрабатываются на отдельные виды продукции, для которых характерны специфические риски причинения вреда, превышающие степень риска, учтенную общим техническим регламентом.

Макроотраслевые технические регламенты связывают общие и специальные технические регламенты.

Структура и содержание технических регламентов. В технические регламенты входят следующие разделы:

Раздел 1. Область применения и объекты технического регулирования.

Раздел 2. Основные понятия.

Раздел 3. Общие положения, касающиеся размещения продукции на рынке РФ.

Раздел 4. Требования к продукции.

Раздел 5. Применение стандартов (презумпция соответствия).

Раздел 6. Подтверждение соответствия.

Раздел 7. Государственный контроль (надзор).

Раздел 8. Заключительные и переходные положения.

Приложения.

В разделе 1 устанавливается сфера действия регламента относительно категорий объектов: только продукция; продукция и отдельные процессы, связанные с ней; продукция и процессы, связанные со всеми стадиями ее жизненного цикла.

В разделе 2 приводятся определения основополагающих понятий, которые позволяют однозначно трактовать положения технических регламентов.

В разделе 3 указываются условия размещения продукции, входящей в область распространения технических регламентов, на российском рынке.

В разделе 4 должны быть четко определены все необходимые требования, с учетом того, что требования безопасности, которые не включены в технический регламент, не являются обязательными для исполнения и применения.

В разделе 5 описываются условия применения национальных стандартов (ГОСТ Р) для задания общих требований к продукции в рамках реализации принципа презумпции соответствия.

В разделе 6 устанавливаются формы и схемы обязательного подтверждения соответствия, а также правила и процедуры подтверждения соответствия.

В разделе 7 содержатся положения, связанные с процедурами государственного контроля (надзора) за требованиями ТР.

В разделе 8 устанавливается процедура вступления в силу технического регламента, включая переходной период.

Установление в техническом регламенте обязательных требований. Обязательные требования в технических регламентах устанавливаются с учетом степени риска причинения вреда.

Риск — это вероятность причинения вреда жизни или здоровью граждан, имуществу, окружающей среде с учетом тяжести этого вреда. Безопасность определяется как отсутствие недопустимого риска.

В технических регламентах обязательно должны устанавливаться требования, обеспечивающие:

— безопасность излучений,

- биологическую безопасность,
- взрывобезопасность,
- механическую безопасность,
- пожарную безопасность,
- промышленную безопасность,
- термическую безопасность,
- химическую безопасность,
- электрическую безопасность,
- ядерную и радиационную безопасность,
- электромагнитную совместимость в части обеспечения безопасности работы приборов и оборудования,
- единство измерений.

В табл. 8 приведены примеры перечня свойств продукции, характеризующих ее безопасность.

Таблица 8

Перечень свойств продукции, обеспечивающих ее безопасность

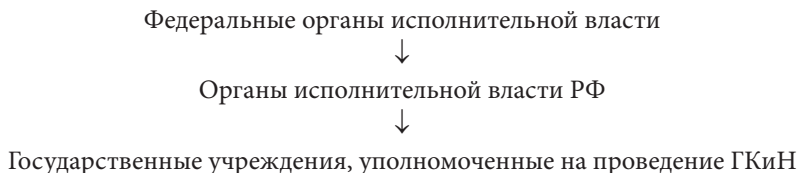
Вид безопасности	Свойства продукции	
	сложные	простые
Биологическая	Биологическая активность	Биоразлагаемость, биоагрессивность
Механическая	Механическая нестабильность	Изнашиваемость, деформируемость
Термическая	Термическая неустойчивость	Перегреваемость, переохлаждаемость
Химическая	Химическая активность	Разлагаемость органических материалов
Электрическая	Электротехническая нестабильность	Электростатическая агрессивность, способность поражения электрическим током

Государственный контроль и надзор за соблюдением требований технических регламентов. Цели государственного контроля и надзора (ГКиН):

- обеспечение безопасности;

— выявление фальсифицированной продукции, товаров с неправильной маркировкой.

ГКиН осуществляется следующими субъектами:



ГКиН осуществляется в отношении продукции исключительно в части соблюдения требований технического регламента и исключительно на стадии обращения. За нарушение требований технического регламента изготовитель несет ответственность в соответствии с законодательством РФ.

Эффективная процедура надзора с высокой вероятностью гарантирует, что несоответствующая продукция будет выявлена и что будут наложены значительные штрафы за несоответствие продукции требованиям.

Эффективность ГКиН может быть повышена, если будет предусмотрена ответственность всех участников поставки (изготовителя / импортера, оптовой и розничной фирм).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. О стандартизации в Российской Федерации : федер. закон от 29.06.2015 г. № 162-ФЗ // Рос. газ. 2015.
2. ГОСТ Р 1.0–2012. Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения. Введ. 01.07.2013.
3. ГОСТ Р 1.12–2004. Стандартизация в РФ. Термины и определения. Введ. 01.07.2005.
4. ГОСТ Р 1.9–2004. Стандартизация в Российской Федерации. Знак соответствия национальным стандартам Российской Федерации. Изображение. Порядок применения (с Поправкой). Введ. 01.07.2005.
5. О техническом регулировании : федер. закон от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ (послед. ред.) // Рос. газ. 2003.
6. О Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии : постановление Правительства РФ от 17.06.2004 г. № 294 (с изм. и доп.) // Собрание законодательства Российской Федерации. 2004.
7. О Концепции развития национальной системы стандартизации Российской Федерации на период до 2020 года : распоряжение Правительства РФ от 24.09.2012 г. № 1762-р // Собрание законодательства Российской Федерации. 2012.
8. О Министерстве строительства и жилищно-коммунального хозяйства Российской Федерации : Указ Президента РФ от 01.11.2013 г. № 819 (ред. от 15.05.2018).
9. Минстрой России [Электронный ресурс]. URL: <http://www.minstroyrf.ru/> (дата обращения: 06.06.2018).

10. *Никонова Э. В.* Международная организация по стандартизации (ИСО) и ее разработки по управлению документацией. Саратов : СГТУ, 2015.
11. ГОСТ 2.001–93. Единая система конструкторской документации (ЕСКД). Общие положения (с изм. № 1). Введ. 01.01.1995.
12. ГОСТ 3.1103–2011 Единая система технологической документации (ЕСТД). Основные надписи. Общие положения. Введ. 01.01.2012.
13. ГОСТ 14.201–83. Обеспечение технологичности конструкции изделий. Общие требования (с изм. № 1). Введ. 01.01.1984.
14. ОК 034–2014 (КПЕС 2008). Общероссийский классификатор продукции по видам экономической деятельности : утв. приказом Росстандарта от 31.01.2014 г. № 14-ст. (ред. от 20.02.2019 г.).
15. Об обращении лекарственных средств : федер. закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ // Рос. газ. 2010.
16. ГОСТ Р ИСО 9001–2008. Системы менеджмента качества. Требования. Введ. 13.11.2009. М. : Стандартинформ, 2009.
17. ГОСТ ISO 9000–2011. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь. Введ. 01.01.2013. М. : Стандартинформ, 2013.
18. ГОСТ Р ИСО 9001–2015 Системы менеджмента качества. Требования. Введ. 01.11.2015. М. : Стандартинформ, 2018.
19. ОСТ 91500.05.001–2000. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. Введ. 01.03.2000.
20. Государственная фармакопея Российской Федерации : в 3 т. 13-е изд. М. : Медицина, 2015.
21. Государственная фармакопея Российской Федерации. 11-е изд. М. : Медицина, 1987. 400 с.
22. ОСТ 42–2–72. Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности. Введ. 29.12.1972.
23. SYL.ru. URL: <https://www.syl.ru/article/293107/hassp---eto-sistema-upravleniya-bezopasnostyu-pischevyih-produktov-printsipyi-hassp> (дата обращения: 24.07.2018).
24. mskstandart.ru. URL: <https://mskstandart.ru/publikatsii/printsipy-sistemy-hassp-hacsp-bezopasnost-produktov-pitaniya.html> (дата обращения: 24.07.2018).

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Быков В. А. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям / В. А. Быков и др. М. : ГЭОТАР- Медиа, 2009. 304 с.

Глущенко Н. Н. Фармацевтическая химия / Н. Н. Глущенко, Т. В. Плетенева, В. А. Попков. М. : Академия, 2004. 384 с.

Контроль качества и стандартизация лекарственных средств : учеб.-метод. пособие по произв. практике / под ред. Г. В. Раменской, С. К. Ордабаевой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 352 с.

Машковский М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. / М. Д. Машковский. М. : ООО «Новая волна», 2001. Т. 1. 540 с.; Т. 2. 608 с.

Николаева М. А. Стандартизация, метрология и подтверждение соответствия : учебник / М. А. Николаева, Л. В. Карташова. М. : ИД «ФОРУМ» : ИНФРА-М, 2014. 336 с.

Пасет Б. В. Практикум по техническому анализу и контролю производства химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков : учеб. пособие / Б. В. Пасет, М. А. Антипов. М. : Медицина, 1981. 272 с.

Плетенева Т. В. Контроль качества лекарственных средств : учебник / Т. В. Плетенева, Е. В. Успенская, Л. И. Мурадова ; под ред. Т. В. Плетеновой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 560 с.

Райкова Е. Ю. Стандартизация, подтверждение соответствия, метрология : учебник для бакалавров / Е. Ю. Райкова. М. : Юрайт, 2014. 349 с.

Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / под ред. А. П. Арзамасцева. М. : Медицина, 2001. 379 с.

Сборник нормативных документов по нормированию фармацевтического производства. Стандарты GMP. М. : Фармация, 2000. 578 с.

Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм / под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. М. : Академия, 2006. 592 с.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕРКИ ЗНАНИЙ

Тема 1. Основы стандартизации

1. Выберите правильный ответ.

Деятельность по установлению правил и характеристик в целях их добровольного многократного использования, направленная на достижение упорядоченности в сферах производства и обращения продукции и повышение конкурентоспособности продукции, работ и услуг, называется:

- 1) метрология;
- 2) оптимизация;
- 3) сертификация;
- 4) стандартизация;
- 5) управление качеством.

2. Выберите правильный ответ.

Глобальная (общая) цель стандартизации:

- 1) достижение оптимальной степени упорядочения в определенной области;
- 2) обеспечение рационального использования ресурсов;
- 3) обеспечение технической и информационной совместимости;
- 4) повышение конкурентоспособности продукции, работ, услуг;
- 5) повышение уровня безопасности жизни или здоровья граждан, имущества, окружающей среды;

6) повышение уровня безопасности объектов с учетом риска возникновения чрезвычайных событий.

3. Выберите все правильные ответы.

Конкретные цели стандартизации:

- 1) достижение оптимальной степени упорядочения в определенной области;
- 2) обеспечение совместимости и взаимозаменяемости технических средств;
- 3) обеспечение рационального использования ресурсов;
- 4) обеспечение технической и информационной совместимости;
- 5) повышение конкурентоспособности и качества продукции, работ, услуг;
- 6) повышение уровня безопасности жизни или здоровья граждан, имущества, окружающей среды;
- 7) содействие выполнению законодательства РФ методами и средствами стандартизации.

4. Выберите все правильные ответы.

Задачи стандартизации:

- 1) достижение оптимальной степени упорядочения в определенной области;
- 2) нормативно-техническое обеспечение контроля сертификации и оценка качества продукции;
- 3) обеспечение взаимозаменяемости продукции;
- 4) обеспечение взаимопониманий между разработчиками, изготовителями, продавцами и потребителями (заказчиками);
- 5) обеспечение научно-технического прогресса;
- 6) обеспечение технической и информационной совместимости;
- 7) повышение уровня безопасности жизни или здоровья граждан, имущества, окружающей среды;
- 8) унификация на основе установления и применения параметрических и типоразмерных рядов, базовых конструкций;
- 9) установление оптимальных требований к номенклатуре и качеству продукции;
- 10) установление требований по совместимости и взаимозаменяемости продукции.

5. Выберите все правильные ответы.

Объектами стандартизации являются:

- 1) общероссийские классификаторы;
- 2) продукция;
- 3) процессы (работы);
- 4) рекомендации;
- 5) стандарты;
- 6) услуги.

6. Выберите правильный ответ.

Главный субъект российской стандартизации:

- 1) Росстандарт;
- 2) Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации;
- 3) Центр стандартизации и метрологии;
- 4) Ростест.

7. Выберите все правильные ответы.

Функции федерального органа РФ по стандартизации:

- 1) обеспечение взаимопонимания между разработчиками, изготовителями, продавцами, потребителями;
- 2) обеспечение соответствия национальной системы стандартизации интересам национальной экономики, состоянию материально-технической базы и научно-техническому процессу;
- 3) осуществление учета нормативных документов по стандартизации и обеспечение их доступности заинтересованным лицам;
- 4) принятие программы разработки, организации экспертизы проектов, утверждение, опубликование и распространение национальных стандартов;
- 5) создание технических комитетов по стандартизации и координации их деятельности;
- 6) установление метрологических норм, правил, положений и требований.

8. Выберите все правильные ответы.

К организационным принципам стандартизации относятся:

- 1) безопасность;
- 2) взаимовыгодность;

- 3) добровольность применения;
- 4) взаимозаменяемость;
- 5) динамичность;
- 6) комплексность;
- 7) обязательность применения;
- 8) четкость и ясность изложения требований;
- 9) перспективность;
- 10) установление современных требований;
- 11) исключение дублирования разработок стандартов на идентичные объекты.

9. Выберите все правильные ответы.

К научным принципам стандартизации относятся:

- 1) взаимозаменяемость;
- 2) динамичность;
- 3) добровольность;
- 4) комплексность;
- 5) применимость.

10. Выберите правильный ответ.

Какой метод стандартизации заключается в установлении и отборе положительных объектов, целесообразных для дальнейшего производства и применения:

- 1) оптимизация;
- 2) селекция;
- 3) симплификация;
- 4) систематизация;
- 5) типизация.

11. Выберите правильный ответ.

Какой метод стандартизации позволяет достичь упорядочения путем классифицирования, ранжирования или отбора объектов стандартизации по определенным признакам:

- 1) агрегатирование;
- 2) оптимизация;
- 3) селекция;

- 4) симплификация;
- 5) систематизация.

12. Выберите правильный ответ.

Метод стандартизации, заключающийся в отборе оптимального числа объектов по их главному признаку называется:

- 1) оптимизация;
- 2) систематизация;
- 3) селекция;
- 4) симплификация;
- 5) типизация.

13. Выберите правильный ответ.

Какой метод стандартизации заключается в установлении и отборе негативных объектов, нецелесообразных для дальнейшего производства и применения:

- 1) оптимизация;
- 2) селекция;
- 3) симплификация;
- 4) систематизация;
- 5) упорядочение.

14. Выберите правильный ответ.

Нормативный документ, который устанавливает обязательные для применения и исполнения требования к объектам, называется:

- 1) правила и нормы;
- 2) рекомендации;
- 3) стандарт;
- 4) технические условия;
- 5) технический регламент.

15. Выберите все правильные ответы.

Какие из перечисленных нормативных документов содержат требования на добровольной основе:

- 1) общероссийский классификатор;
- 2) правила и нормы;

- 3) рекомендации;
- 4) стандарт;
- 5) технические условия;
- 6) технический регламент.

16. Выберите правильный ответ.

Технический регламент — это:

1) документ, в котором в целях добровольного многократного применения устанавливаются характеристики продукции, правила осуществления и характеристики процессов, выполнения работ и оказания услуг, а также требования к терминологии, символике, упаковке, маркировке;

2) документ, который устанавливает обязательные требования к объектам технического регулирования;

3) документ, содержащий правила, общие принципы, характеристики объектов стандартизации, касающиеся определенных видов деятельности или их результатов и доступные широкому кругу потребителей;

4) документ, устанавливающий нормы и характеристики, разрабатываемые Центром стандартизации и метрологии (ЦСМ) и утвержденные руководством этих центров;

5) документ, устанавливающий систематизированный перечень наименований и кодов объектов классификации и/или классификационных группировок и принятый на соответствующем уровне стандартизации.

17. Выберите все правильные ответы.

Укажите цели принятия технических регламентов:

1) достижение оптимальной степени упорядочения в определенной области;

2) защита жизни или здоровья граждан, имущества;

3) обеспечение взаимозаменяемости продукции;

4) охрана окружающей среды;

5) повышение конкурентоспособности продукции, работ, услуг;

6) предупреждение действий, вводящих в заблуждение приобретателей.

18. Выберите все правильные ответы.

Укажите объекты технических регламентов:

- 1) персонал;
- 2) продукция;
- 3) процессы;
- 4) работы;
- 5) услуга.

19. Выберите правильный ответ.

Обязательные для применения требования содержит:

- 1) общероссийский классификатор;
- 2) рекомендации;
- 3) стандарт;
- 4) технические условия;
- 5) технический регламент.

20. Выберите правильный ответ.

Каким знаком подтверждается применение производителем требований ГОСТ Р при производстве продукции:

- 1) знаком качества;
- 2) знаком обращения на рынке;
- 3) знаком соответствия национальному стандарту;
- 4) знаком соответствия стандарту организации;
- 5) знаком соответствия техническому регламенту;
- 6) правильного ответа нет.

21. Выберите правильный ответ.

Дайте определение нормативного документа:

1) документ, в котором в целях добровольного многократного использования устанавливаются характеристики продукции, правила осуществления и характеристики процессов, выполнения работ и оказания услуг, а также требования к терминологии, символике, упаковке и маркировке;

2) документ, который устанавливает обязательные требования к объектам технического регулирования;

3) документ, содержащий правила, общие принципы, характеристики объектов стандартизации, касающиеся определенных видов деятельности или их результатов и доступные широкому кругу потребителей;

4) документ, устанавливающий нормы и характеристики, разрабатываемые ЦСМ и утвержденные руководством этих центров;

5) документ, устанавливающий систематизированный перечень наименований и кодов объектов классификации и/или классификационных группировок и принятый на соответствующем уровне стандартизации.

22. Выберите правильный ответ.

Какой документ содержит правила, общие принципы, характеристики объектов стандартизации, касающиеся определенных видов деятельности или их результатов и доступные широкому кругу потребителей:

- 1) нормативный документ;
- 2) общероссийский классификатор;
- 3) правила и нормы;
- 4) стандарт;
- 5) технический регламент.

23. Выберите правильный ответ

Стандарт — это:

1) документ, в котором в целях добровольного многократного использования устанавливаются характеристики продукции, правила осуществления и характеристики процессов, выполнения работ и оказания услуг, а также требования к терминологии, символике, упаковке и маркировке;

2) документ, который устанавливает обязательные требования к объектам технического регулирования;

3) документ, содержащий правила, общие принципы, характеристики объектов стандартизации, касающиеся определенных видов деятельности или их результатов и доступные широкому кругу потребителей;

4) документ, устанавливающий нормы и характеристики, разрабатываемые ЦСМ и утвержденные руководством этих центров;

5) документ, устанавливающий систематизированный перечень наименований и кодов объектов классификации и/или классификационных группировок и принятый на соответствующем уровне стандартизации.

24. Выберите правильный ответ.

Документ, в котором в целях добровольного многократного использования устанавливаются характеристики продукции, правила осуществления и характеристики процессов, выполнения работ и оказания услуг, а также требования к терминологии, символике, упаковке и маркировке, называется:

- 1) нормативный документ;
- 2) стандарт;
- 3) технический регламент;
- 4) технические условия;
- 5) правила и нормы.

25. Закончите фразу:

«В зависимости от сферы распространения и области применения стандарты делятся на...»:

- 1) виды;
- 2) категории;
- 3) группы;
- 4) подгруппы;
- 5) разновидности.

26. Выберите все правильные ответы.

Укажите категории стандартов:

- 1) межгосударственные стандарты;
- 2) международные стандарты;
- 3) национальные стандарты;
- 4) основополагающие стандарты;
- 5) стандарты на методы контроля;
- 6) стандарты организаций.

Тема 2. Оценка и подтверждение соответствия

1. Выберите правильный ответ.

Подтверждение соответствия — это:

- 1) документ, в котором изготовитель удостоверяет, что поставляемая им продукция соответствует установленным требованиям;
- 2) документальное удостоверение соответствия объектов требованиям технических регламентов, положениям стандартов и сводов правил или условиям договоров;
- 3) прямое или косвенное определение соблюдения требований, предъявляемых к объекту;
- 4) установление тождественности характеристик продукции ее существенным признакам;
- 5) форма осуществляемого органом по сертификации подтверждения соответствия объектов требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров.

2. Выберите правильный ответ.

Согласно Федеральному закону «О техническом регулировании», сертификация — это:

- 1) действие третьей стороны, доказывающее, что обеспечивается необходимая уверенность в том, что должным образом идентифицированная продукция соответствует конкретному стандарту;
- 2) документ, в котором изготовитель удостоверяет, что поставляемая им продукция соответствует установленным требованиям;
- 3) документальное удостоверение соответствия объектов требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров;
- 4) форма осуществляемого органом по сертификации подтверждения соответствия объектов требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров.

3. Выберите правильный ответ.

Обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии объекта сертификации национальному стандарту, называется:

- 1) знак качества;
- 2) знак обращения на рынке;

- 3) знак отличия;
- 4) знак соответствия;
- 5) сертификат качества.

4. Выберите правильный ответ.

Обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов, называется:

- 1) знак качества;
- 2) знак обращения на рынке;
- 3) знак отличия;
- 4) знак соответствия;
- 5) сертификат качества.

5. Выберите правильный ответ.

Оценка соответствия — это:

- 1) документ, в котором изготовитель удостоверяет, что поставляемая им продукция соответствует установленным требованиям;
- 2) документальное удостоверение соответствия объектов сертификации требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров;
- 3) прямое или косвенное определение соблюдения требований, предъявляемых к объекту;
- 4) установление тождественности характеристик продукции ее существенным признакам;
- 5) форма осуществляемого органом по сертификации подтверждения соответствия объектов требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров.

6. Выберите правильный ответ.

Знак обращения на рынке — это:

- 1) документ, содержащий результаты испытаний и другую информацию, относящуюся к испытаниям;
- 2) документ, удостоверяющий соответствие выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов;

3) документ, удостоверяющий соответствие объекта требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров;

4) обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов;

5) обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии объекта сертификации требованиям системы добровольной сертификации или национальным стандартам.

7. Выберите правильный ответ.

Знак соответствия — это:

1) документ, содержащий результаты испытаний и другую информацию, относящуюся к испытаниям;

2) документ, удостоверяющий соответствие выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов;

3) документ, удостоверяющий соответствие объекта требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров;

4) обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов;

5) обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии объекта сертификации требованиям системы добровольной сертификации или национальным стандартам.

8. Выберите правильный ответ.

Как называется юридическое лицо или индивидуальный предприниматель, аккредитованные в установленном порядке для выполнения работ по сертификации:

1) аккредитованная испытательная лаборатория;

2) заявитель;

3) орган по сертификации;

4) Ростехрегулирование;

5) система сертификации.

9. Выберите правильный ответ.

Форма подтверждения соответствия — это:

- 1) определенный порядок документального удостоверения соответствия продукции, процессов выполнения работ или оказания услуг требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров;
- 2) орган или лицо, признаваемые независимыми от сторон, участвующих в рассматриваемом процессе;
- 3) официальное признание органом по аккредитации компетентности физического или юридического лица выполнять работы в определенной области оценки соответствия;
- 4) совокупность правил выполнения работ по сертификации, ее участников и правил функционирования системы сертификации в целом;
- 5) процедура подтверждения соответствия продукции требованиям технических регламентов.

10. Выберите правильный ответ.

Декларация о соответствии — это:

- 1) документ, содержащий результаты испытаний и другую информацию, относящуюся к испытаниям;
- 2) документ, удостоверяющий соответствие выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов;
- 3) документ, удостоверяющий соответствие объекта требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров;
- 4) обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов;
- 5) обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии объекта сертификации требованиям системы добровольной сертификации или национальным стандартам.

11. Выберите правильный ответ.

Как называется обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии объекта сертификации требованиям, установленным системой добровольной сертификации:

- 1) знак качества;
- 2) знак обращения на рынке;

- 3) знак отличия;
- 4) знак соответствия;
- 5) штамп.

12. Выберите правильный ответ.

Аккредитация — это:

- 1) определенный порядок документального удостоверения соответствия объектов сертификации требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров;
- 2) орган или лицо, признаваемые независимыми от сторон, участвующих в рассматриваемом процессе;
- 3) официальное признание органом по аккредитации компетентности физического или юридического лица выполнять работы в определенной области оценки соответствия;
- 4) совокупность правил выполнения работ по сертификации, ее участников и правил функционирования системы сертификации в целом;
- 5) форма подтверждения соответствия продукции требованиям технических регламентов.

13. Выберите правильный ответ.

Третья сторона — это:

- 1) определенный порядок документального удостоверения соответствия объектов сертификации требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров;
- 2) орган или лицо, признаваемые независимыми от сторон, участвующих в рассматриваемом вопросе;
- 3) официальное признание органом по аккредитации компетентности физического или юридического лица выполнять работы в определенной области оценки соответствия;
- 4) совокупность правил выполнения работ по сертификации, ее участников и правил функционирования системы сертификации в целом;
- 5) форма подтверждения соответствия продукции требованиям технических регламентов.

14. Выберите правильный ответ.

Система сертификации — это:

- 1) определенный порядок документального удостоверения соответствия объектов сертификации требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров;
- 2) орган или лицо, признаваемые независимыми от сторон, участвующих в рассматриваемом вопросе;
- 3) официальное признание органом по аккредитации компетентности физического или юридического лица выполнять работы в определенной области оценки соответствия;
- 4) совокупность правил выполнения работ по сертификации, ее участников и правил функционирования системы сертификации в целом;
- 5) форма подтверждения соответствия продукции требованиям технических регламентов.

15. Выберите правильный ответ.

Сертификат соответствия — это:

- 1) действие третьей стороны, доказывающее, что обеспечивается необходимая уверенность в том, что должным образом идентифицированная продукция соответствует конкретному стандарту;
- 2) документ, содержащий результаты испытаний и другую информацию, относящуюся к испытаниям;
- 3) документ, удостоверяющий соответствие выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов;
- 4) документ, удостоверяющий соответствие объекта требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров;
- 5) обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии выпускаемой в обращение продукции требованиям Технических регламентов;
- 6) обозначение, служащее для информирования приобретателей о соответствии объекта сертификации требованиям системы добровольной сертификации или национальным стандартам.

16. Выберите правильный ответ.

Как называется орган, признаваемый независимым от сторон, участвующих в системе сертификации:

- 1) первая сторона;
- 2) вторая сторона;
- 3) третья сторона;
- 4) испытательная лаборатория;
- 5) орган по сертификации.

17. Выберите все правильные ответы.

Назовите формы подтверждения соответствия требованиям на добровольной основе:

- 1) аккредитация;
- 2) декларирование соответствия;
- 3) добровольная сертификация;
- 4) знак обращения на рынке;
- 5) знак соответствия.

18. Выберите все правильные ответы.

Укажите объекты, общие для разных форм обязательного подтверждения соответствия:

- 1) орган по сертификации;
- 2) продукция;
- 3) процессы;
- 4) системы качества;
- 5) услуги.

19. Выберите все правильные ответы.

Какие из перечисленных субъектов относятся к третьей стороне при проведении обязательного подтверждения соответствия:

- 1) аккредитованная испытательная лаборатория (центр);
- 2) индивидуальный предприниматель, выполняющий функции иностранного изготовителя;
- 3) индивидуальный предприниматель, являющийся изготовителем;
- 4) индивидуальный предприниматель, являющийся продавцом;
- 5) орган по сертификации;
- 6) орган по сертификации системы добровольной сертификации.

20. Выберите все правильные ответы.

Назовите субъекты, относящиеся к третьей стороне при проведении добровольного подтверждения соответствия:

- 1) аккредитованная испытательная лаборатория (центр);
- 2) индивидуальный предприниматель, выполняющий функции иностранного изготовителя;
- 3) индивидуальный предприниматель, являющийся изготовителем;
- 4) орган по сертификации;
- 5) орган по сертификации системы добровольной сертификации.

21. Выберите правильный ответ.

Какой субъект сертификации предоставляет заявителям право на применение знака соответствия или знака обращения на рынке:

- 1) Ростехрегулирование;
- 2) заявитель;
- 3) изготовитель;
- 4) испытательная лаборатория;
- 5) орган по сертификации.

22. Выберите правильный ответ.

Укажите субъект сертификации, осуществляющий контроль за соблюдением правил системы:

- 1) аккредитованная испытательная лаборатория;
- 2) заявитель;
- 3) орган по сертификации;
- 4) Ростехрегулирование;
- 5) эксперт.

23. Выберите правильный ответ.

Какой субъект выдает сертификат соответствия:

- 1) испытательная лаборатория;
- 2) орган по сертификации;
- 3) Ростехрегулирование;
- 4) центральный орган по сертификации;
- 5) эксперт.

24. Выберите все правильные ответы.

Что из перечисленного является средствами обязательного подтверждения соответствия:

- 1) национальные стандарты;
- 2) системы добровольной сертификации;
- 3) стандарты организаций;
- 4) технические регламенты;
- 5) условия договоров.

25. Выберите правильный ответ.

Назовите способ добровольного подтверждения соответствия:

- 1) декларации о соответствии (подлинник или копия);
- 2) знак обращения на рынке;
- 3) знак соответствия;
- 4) сертификат качества;
- 5) сертификат соответствия (подлинник или копия);
- 6) способы получения действительных значений показателей качества.

26. Выберите правильный ответ.

Контроль качества — это:

- 1) подтверждение соответствия установленным требованиям;
- 2) проверка соответствия действительных значений показателей качества продукции или услуг установленным нормативными документами требованиям;
- 3) сопоставление с базовыми показателями;
- 4) экспериментальное определение количественных и качественных характеристик.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

В магазине покупатель при выборе товара обнаружил, что его срок годности истек 6 месяцев назад. Он обратился с претензией в администрацию магазина, но получил неудовлетворительный ответ от руководства. После этого покупатель направил информацию о несоответствии продукции магазина в орган государственного управления. Имеет ли на это право покупатель? И как должен поступить в таком случае орган государственного управления?

Задача 2

В магазине проведена проверка качества ряда товаров на соблюдение обязательных требований стандартов. При проверке обнаружены следующие некачественные продукты: карамель «Театральная» — не отвечала ГОСТу по внешнему виду; молоко с повышенной кислотностью и с измененной консистенцией; сыр с осыпавшимся парафиновым покрытием; мясные консервы с бомбажем; водка крепостью 36 °; загнившие яблоки.

Правильны ли действия госинспектора, выдавшего предписание о запрете реализации всех перечисленных товаров и применившего санкции в виде выплаты штрафа? На основании каких правовых актов сделаны предписания и взысканы штрафы? Может ли директор магазина опротестовать действия госинспектора и на каком основании?

Задача 3

На оптовой базе при инспекционном контроле обнаружена крупная партия импортных товаров, качество которых не соответствовало по показателям внешнего вида и безопасности требованиям действующих стандартов. Однако эти товары отвечали требованиям стандартов страны их происхождения. Кроме того, маркировка на проверенных товарах была также не на русском языке.

Может ли инспектор забраковать проверенные импортные товары и на каком основании?

Задача 4

В торговой сети «Игрушечки» при приемке паровозиков было обнаружено, что игрушки обладают отчетливым специфичным запахом и вкусом. Товаровед отказался от приема партии. Правомерны ли его действия?

Задача 5

При приемке молока цельного сгущенного с сахаром товаровед проверил маркировку на упаковке. Осмотрев маркировку, товаровед отказался принимать этот товар, аргументировав свое решение тем, что маркировка не содержит сведений о виде сахара, присутствующем в составе сгущенного молока. Правомерны ли действия товароведа? Требования каких нормативных документов могли быть нарушены?

Задача 6

Вы — государственный орган по стандартизации. Вам пришло сообщение о несоответствии лекарственных средств техническим регламентам по содержанию примесей, что может очень сильно навредить здоровью человека. Вы проверили проверку и подтвердили несоответствие товара. Каковы ваши дальнейшие действия?

Задача 7

Инспектором Государственного строительного надзора предприятию ООО «Вега» было выдано предписание о выполнении работ по замоналичиванию стыков бетонными смесями в соответствии с ГОСТ 7473–85. ООО «Вега» отказалось выполнять требования инспектора, сославшись на то, что согласно Федеральному закону «О техническом регулировании»

государственные стандарты носят рекомендательный характер и применяются на добровольной основе. Государственный инспектор строительного надзора приостановил строительство объекта. Кто прав?

Задача 8

При покупке пастообразного биотворога «Винни» для детей раннего возраста молодая мама на этикетке упаковки обнаружила, что ее вес составляет 200 г. Женщина пришла в магазин с требованием вернуть деньги за продукт. На каком основании потребитель хочет вернуть деньги? Были ли нарушены требования какого-либо нормативного документа?

Задача 9

Поставщик кефира марки «Простоквашино» отправил первую партию продукции в распределительный центр, после чего узнал, что в ней содержалось несколько бракованных упаковок кефира. Какие действия в соответствии с ФЗ-184 ему необходимо предпринять после случившегося?

Задача 10

При приемке партии сливок «Простоквашино» товаровед обнаружил, что на групповой упаковке продукции полиэтиленом не указана маркировка, но она указана в маркировке каждого единичного продукта.

Можно ли принять данный продукт? Какие именно требования нарушены? Как в данном случае необходимо поступить товароведу?

Задача 11

Производитель ветеринарного препарата прошел обязательное подтверждение соответствия продукции и получил сертификат. По прошествии некоторого промежутка времени изменилась технология производства препарата и вследствие этого были внесены изменения в техническую документацию, а далее продолжено производство. После описанных действий соответствует ли препарат требованиям технических регламентов и все ли правильно сделал производитель?

Задача 12

Покупатель приобрел морской коктейль «Меридиан». В составе были указаны кальмары, мидии и креветки, а на рисунке была также нарисована

сельдь. Покупатель, придя домой и прочитав состав, обнаружил, что рисунок не соответствует составу. Может ли покупатель потребовать вернуть деньги? Если да, то на основании какого документа?

Задача 13

ООО «Санёк» обратилось в орган по сертификации с заявкой на проведение работ по подтверждению соответствия кукурузных палочек, выпускаемых серийно в соответствии с разработанными и утвержденными техническими условиями. Укажите, какая форма подтверждения соответствия применима в данном случае.

Задача 14

Продавец питьевого молока «Сельский молочник» получил протокол испытания лаборатории о несоответствии продукта по содержанию антибиотиков. Каковы действия продавца?

Задача 15

ООО «Муви» выпускает сыр «*Sir golandski*», который обладает знаком соответствия NF (сертифицированная продукция маркируется знаком соответствия национальным стандартам Франции — NF). Необходимо ли подтверждение соответствия продукции при ввозе ее на территорию РФ?

Задача 16

В технологический процесс производства колбасы «Оригинальная» были внесены дополнительные компоненты: орех мускатный и кардамон. Какие должны быть первые действия предприятия-изготовителя?

Задача 17

Гражданин Н. приобрел в обувном магазине демисезонные ботинки, гарантия на которые установлена изготовителем на срок 30 дней со дня покупки. На 30-й день со дня покупки у правого ботинка отклеилась подошва. Покупатель обратился в этот магазин с просьбой о возврате денежных средств по гарантии, на что консультант отдела обуви отказался от возврата денег, а взамен предложил заключить договор о ремонте магазином указанного дефекта (а именно приклеить подошву). Покупатель согласился.

Правомочны ли действия обеих сторон? Является ли данный договор действительным? Ответы обосновать с использованием ФЗ-184.

Задача 18

В магазин «Утиные истории» поступила партия маргарина «Радуга», упакованного в картонные коробки по 20 кг, нефасованного. Используя ГОСТ 240–85, определите условия и сроки хранения маргарина в магазине.

Задача 19

В соответствии с договором № 198 от 23 сентября завод ООО «Русская семечка» поставил маслоэкстракционному заводу вагоны с сырьем — семечками. Груз прибыл на станцию Барнаул в исправном вагоне с неповрежденными пломбами грузоотправителя и, согласно Уставу железных дорог, выдан грузополучателю без проверки. Вагон был подан под загрузку на ветку базы. При проверке качества поступившего сырья на складе базы в момент разгрузки обнаружена повышенная влажность, что не соответствует требованиям действующего стандарта. В связи с обнаруженной недоброкачественностью сырья работники склада приостановили приемку, разместили семечки отдельно от других, создали надлежащие условия для их хранения и доложили об этом руководству базы. Руководство базы поставило перед коммерческой службой задачи: организовать проверку качества всей партии поступившего сырья и оформить его приемку в соответствии с действующими правилами; по результатам приемки по качеству подготовить претензию поставщику. Какой должна быть последовательность действий коммерческой службы в данной ситуации?

Задача 20

В момент проведения проверки прокуратурой в аптеках и аптечных пунктах в аптечном пункте, расположенном в магазине «Меркурий», отсутствовали лекарственные препараты: «Лоратадин», «Тетрациклин», «Бисакодил». Какой закон нарушен в данном случае?

Задача 21

Покупатель на следующий день после покупки сыра марки «Янтарь» обратился в магазин с требованием возврата денег за приобретенный товар, поскольку приобретенный сыр оказался с просроченным сроком

годности и покрылся плесенью. Администрация магазина отказала покупателю в удовлетворении его требований, так как он не предъявил кассового чека. Кто прав в данной ситуации?

Задача 22

Потребитель приобрел для лабораторной работы молочнокислый продукт «Активиа», на упаковке которого указано содержание бифидобактерий *Actiregularis* 10^8 КОЕ/г. В ходе работы было установлено содержание бифидобактерий 10^3 КОЕ/г. Потребитель идет к производителю с претензией и результатами лабораторной работы. Производитель направляет продукт на анализ в аккредитованную лабораторию, которая проводила анализ в первый раз. Результаты показывают содержание 10^3 КОЕ/г. На ком в этом случае лежит ответственность?

Задача 23

ООО «Медовая жизнь» занимается производством и реализацией разных сортов меда. Стараясь вызвать доверие у потребителей, компания решила указать на упаковке своего меда, что продукт не содержит ГМО. Какие требования нормативного документа должны быть соблюдены, чтобы компания могла разместить на упаковке этот знак?

Задача 24

Магазин «Магнит» и завод по производству кисломолочных продуктов заключили контракт на поставку йогурта. В положенный срок приемки товара были обнаружены несоответствия качества продукта (этикетки с некорректной информацией о составе продукта и сроке годности). Может ли заказчик отказаться от приемки товара? Если да, то на каком основании?

Задача 25

Пивоваренный завод решил провести испытания качества своей продукции. Какой это вид испытаний? Кто может их проводить? С какой целью? (Подсказка: используйте ГОСТ 15.309–98.)

Задача 26

По результатам анализа испытательной лаборатории йогурт «Ягодный» не соответствует требованиям технического регламента. Изготовитель,

узнав о несоответствии йогурта, остановил производство и запросил повторную проверку. При проведении повторной проверки несоответствие было опровергнуто. За время остановки производства изготовитель понес убытки. Кто ответственен за возмещение убытков? Ответ обоснуйте.

Задача 27

Ю. В. Садкова является индивидуальным предпринимателем, владельцем птицефабрики «Куриццоф», на которой осуществляется убой птицы для производства пищевой продукции. Птицефабрика прошла государственную регистрацию, по завершении которой ей был присвоен идентификационный (учетный) номер и она была внесена в реестр производственных объектов по производству пищевой продукции, подлежащих государственной регистрации. Государственная регистрация производственного объекта является бессрочной.

Со вступлением в брак Ю. В. Садкова сменила свою фамилию на фамилию мужа — Пряничкова. Оказывает ли влияние данный факт на состояние государственной регистрации птицефабрики? Каким образом? Какие действия необходимо предпринять владелице птицефабрики? (Подсказка: используйте ТС «О безопасности пищевой продукции».)

Задача 28

Ваша фирма заключает контракт с партнером из Турции на поставку свежей клубники. Каковы ваши действия относительно сертификации? Ответ обоснуйте.

Задача 29

На производстве безалкогольных тонизирующих напитков производитель добавляет в состав каждого напитка экстракт лимонника, элеутерококка и женьшеня. Нарушает ли производитель технологический процесс? При транспортировке данной продукции в магазин обнаружилось, что дверцы грузового контейнера закрываются не до конца. Можно ли использовать данное оборудование для транспортировки продукции?

Задача 30

На оптовой базе при инспекционном контроле обнаружена крупная партия импортных молочных товаров, на упаковке которых отсутствует

маркировка на русском языке. Может ли инспектор забраковать проверенные импортные товары и на каком основании?

Задача 31

В ходе приемки партии белого шоколада было обнаружено, что в составе присутствует какаопорошок. Правильно ли определена разновидность шоколада производителем? Может ли продавец отказаться от приемки этой партии? Какие еще действия может предпринять продавец в случае ошибочного определения разновидности шоколада производителем?

Задача 32

При проверке кремов для рук, промаркированных знаком обращения на рынке, выяснилось, что в их составе содержатся опасные для здоровья вещества. Верна ли данная маркировка? Подлежит ли такая продукция дальнейшему использованию?

Задача 33

При приемке партии колбас «Докторская» розничным продавцом было обнаружено отсутствие товарного знака изготовителя на упаковке (известно, что производитель зарегистрировал товарный знак), а также не был указан адрес производства. Продавец не стал возвращать колбасу производителю, и она поступила в продажу.

Правильно ли поступил продавец? Нарушены ли требования и являются ли они обязательными? Какие нормативные документы можно использовать в качестве ответа на этот вопрос? Можно ли принять данную партию колбас по качеству?

Задача 34

При приемке зерненого творога в магазине «Молочные продукты» товаровед проверил состав на потребительской упаковке. В состав данного продукта входили стабилизаторы консистенции. Также товаровед заметил, что ни на одной стороне потребительской упаковки нет полного названия данного продукта. Может ли товаровед отказаться от приемки зерненого творога? Если может отказаться, то почему? Какие требования и какого нормативного документа были нарушены?

Задача 35

При приемке партии кондитерских изделий в торговую сеть «Яблоко» товаровед обнаружила, что дата изготовления на упаковке была указана неверно: судя по указанной дате, торты должны быть утилизированы еще месяц назад. Какие действия должна предпринять товаровед? Можно ли принять торты по качеству и выставить на торговые полки? Какие действия должно предпринять предприятие-изготовитель?

Задача 36

Изготовитель, выпускающий молочную продукцию в тетрапаках, поставил товар, не соответствующий требованиям технических регламентов. Товаровед направил информацию о несоответствии продукции требованиям технических регламентов в орган государственного контроля (надзора). Какие дальнейшие действия органа государственного контроля (надзора)? Ответ аргументируйте на основании ФЗ-184.

Задача 37

Изготовителю, выпускающему косметическую продукцию, стало известно о несоответствии продукции требованиям технических регламентов, но он не стал принимать никаких мер. Правомочно ли действие изготовителя? Ответ аргументируйте на основании ФЗ-184.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

Порядок оформления протоколов по экспериментальным работам

Результаты каждого исследования оформляются в виде протокола по следующей форме:

Протокол результатов анализа лекарственного препарата (лат. и рус. назв.)

Структурная формула
Молекулярная масса
Свойства препарата
Испытание на подлинность
Испытание на доброкачественность
Количественное определение
Заключение
Время начала и окончания анализа

Дата
Подпись

Свойства препарата. Этот раздел включает описание физических и физико-химических свойств, в том числе определение растворимости испытуемого лекарственного препарата. Свойства лекарственного препарата контролируют по приведенным в соответствующей статье Государственной фармакопеи (ГФ X и ГФ XI) описаниям растворимости,

физических свойств, физико-химических констант [21]. Для установления свойств на предметное стекло или стеклянную пластинку наносят около 0,05 г порошка лекарственного препарата и определяют его внешний вид (форму кристаллов, вид аморфного вещества), окраску, запах, вкус. Затем устанавливают физико-химические константы: температуру плавления, кипения, затвердевания, плотность, вязкость, удельное вращение и др.

Полученные данные оформляют в виде таблицы (форма представлена ниже, табл. 1) и делают заключение о соответствии физических и физико-химических свойств испытуемого препарата требованиям ГФ (ФС).

Таблица 1

**Результаты определения физических
и физико-химических свойств препаратов (указать название)**

Препарат (лат. и рус. назв.)	Формула и химическое название	Описание	Цвет	Запах	Вкус	$T_{пл}$, °C

Испытания на подлинность. Подлинность неорганических лекарственных препаратов устанавливается путем обнаружения катионов и анионов с помощью химических реакций (осаждения, окисления — восстановления, разложения и др.) по изменению окраски бесцветного пламени.

Подлинность органических лекарственных препаратов устанавливается посредством химических реакций (осаждения, окисления, конденсации, нитрования, diaзотирования и азосочетания, этерификации, галогенирования, комплексообразования и др.), подтверждающих наличие соответствующих функциональных групп.

После проведения испытаний на подлинность лекарственного препарата в протоколе кратко описывают методику выполнения качественных реакций с обязательным приведением уравнений химических реакций.

Результаты качественных реакций оформляют в виде таблицы, сопоставляют их с данными ГФ и делают заключение о соответствии лекарственного препарата требованиям ГФ.

Испытание на доброкачественность. При выполнении испытаний на доброкачественность необходимо соблюдать все указания общей статьи ГФ X или ГФ XI и соответствующей частной статьи на испытуемый лекарственный препарат. Определение допустимых примесей, указывающих

на степень очистки лекарственного препарата, основано на сравнении этого препарата с эталонными растворами. Недопустимые примеси, влияющие на фармакологическое действие лекарственного препарата, обнаруживают с помощью качественных реакций на эти примеси. В соответствии с требованиями ГФ XI (ФС, ВФС) устанавливают доброкачественность лекарственного препарата и по другим критериям (прозрачность, цветность раствора, кислотность или щелочность, примесь воды и др.).

Полученные результаты оформляют в виде таблицы и делают заключение о соответствии доброкачественности испытуемого препарата требованиям ГФ.

Количественное определение. В протоколе кратко описывают методику количественного определения препарата одним из химических (нейтрализация, окисление — восстановление, осаждение, комплексометрия) или физико-химических (спектрофотометрия, фотоколometрия, рефрактометрия, хроматография) методов. Обязательно приводят уравнения протекающих при этом химических реакций.

Содержание лекарственного препарата (% или г) вычисляют по формулам, указанным в задании или в соответствующей статье ГФ (ФС, ВФС).

Результаты оформляют в виде таблицы и делают заключение о соответствии количественного содержания испытуемого препарата требованиям ГФ.

Экспериментальная работа 1 **Определение растворимости**

Цель работы: научиться давать оценку доброкачественности лекарственных препаратов и их соответствию требованиям ГФ XIII по растворимости.

В разделе частной статьи ГФ «Растворимость» указывается, в каких соотношениях растворяется препарат в воде, спирте, эфире, хлороформе и некоторых других растворителях. Нередко в качестве растворителей используют водные растворы кислот и щелочей. Под растворимостью в ГФ XI подразумевается не физическая константа, а свойство вещества, позволяющее дать ориентировочную оценку подлинности и доброкачественности лекарственного препарата, так как наличие примесей может повлиять на его растворимость.

Растворимость определяют следующим образом: отвешенную массу предварительно растертого в порошок препарата вносят в отмеренный объем растворителя (табл. 2).

Таблица 2

Условные термины растворимости и их сокращенные обозначения

Условный термин	Сокращенное обозначение условного термина	Минимальный объем растворителя на 1,0 г препарата, мл	Максимальный объем растворителя на 1,0 г препарата, мл
Очень легко растворим	оч. л. р.	—	1
Легко растворим	л. р.	1	10
Растворим	р.	10	30
Умеренно растворим	у. р.	30	100
Мало растворим	м. р.	100	1000
Очень мало растворим	оч. м. р.	1000	10 000
Практически не растворим	пр. н. р.	—	> 10 000

Затем добавляют растворитель до максимального его объема, при котором в растворе невооруженным глазом не обнаруживаются частицы препарата. Процесс растворения осуществляют в растворителях, имеющих температуру 20 °С. Массу препарата (предварительно измельченного в порошок) отвешивают на весах с точностью до 0,01 г с таким расчетом, чтобы на установление растворимости воды расходовалось не более 100 мл, а органических растворителей — не более 10–20 мл. К медленно растворимым относятся лекарственные препараты, процесс растворения которых длится более 10 мин. При этом допускается нагревание на водяной бане до 30 °С. Результат наблюдают после охлаждения раствора до 20 °С и энергичного встряхивания в течение 1–2 мин. Полученные сведения о растворимости оформляют в виде таблицы (табл. 3), пользуясь сокращениями из табл. 2.

Таблица 3

Результаты определения растворимости лекарственных препаратов

Препарат	Растворители			
	вода	этанол	хлороформ	эфир

Затем делают заключение о соответствии растворимости испытуемых препаратов требованиям соответствующей статьи ГФ.

Иногда требуется установить конкретное соотношение препарата и растворителя. Например, калия хлорид должен быть растворим в 3 частях воды.

Задание 1. Установить растворимость двух препаратов, различающихся по растворимости, в соответствии с условными терминами. Растворители: вода, этанол, хлороформ, эфир.

Объекты исследования: кислота ацетилсалициловая, анестезин, магния окись, фталазол, бензойная кислота, натрия гидроцитрат для инъекций.

Задание 2. Установить конкретные соотношения препарата и растворителя (вода, кипящая вода, этанол, глицерин).

Объекты исследования: калия бромид, борная кислота, магния сульфат, калия иодид.

Экспериментальная работа 2**Определение окраски**

Ц е л ь р а б о т ы: научиться давать оценку доброкачественности лекарственных препаратов и их соответствию требованиям ГФ XI по окраске.

О б ъ е к т ы и с с л е д о в а н и я: калия бромид, кислота борная, фталазол, кислота салициловая, анестезин, натрия *n*-аминосалицилат, хинозол, *n*-нитробензойная кислота, фурацилин, парацетамол, магния окись.

Окраску жидкостей определяют визуально путем сравнения с соответствующими эталонами. Исследуемые жидкости и эталоны берут для сравнения в равных количествах. Сравнение производят в пробирках одинакового стекла и диаметра при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.

Окраска исследуемого вещества должна быть вполне идентична эталону или приближаться к отмеченной окраске, не превышая ее по интенсивности, но несколько отличаясь от нее по тону. Жидкость, которая должна быть бесцветной, рассматривают сверху через весь слой на матово-белом фоне. Бесцветными считаются жидкости, которые по цвету не отличаются от воды, а в случае растворов — от соответствующего растворителя.

Порядок выполнения работы

1. Приготовление исходных растворов

Раствор А. 6,00 г (точная навеска) растертого хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$; М. м. 237,93) растворяют в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивают и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки.

Раствор Б. 0,4900 г растертого бихромата калия ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$; М. м. 294,18) растворяют в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки. 1 мл полученного раствора должен содержать 0,0049 г бихромата калия.

Раствор В. 6,00 г (точная навеска) растертого сульфата меди (II) ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$; М. м. 249,68) растворяют в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки.

Раствор Г. 4,50 г (точная навеска) растертого хлорида железа (III) ($\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$; М. м. 270,30) растворяют в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора раствором серной кислоты до метки.

Срок годности исходных растворов 1 год.

2. Приготовление основных растворов

Основные растворы получают смешением исходных растворов хлорида кобальта (А), бихромата калия (Б), сульфата меди (В) и хлорида железа (Г) с раствором серной кислоты (0,1 моль/л) в определенных соотношениях (табл. 4).

Срок годности основных растворов 1 год.

3. Приготовление эталонов

Из каждого основного раствора можно приготовить семь эталонов разбавлением их раствором серной кислоты 0,1 моль/л (табл. 5).

Таблица 4

Соотношения для приготовления основных растворов

Основной раствор	Раствор А, мл	Раствор Б, мл	Раствор В, мл	Раствор Г, мл	Раствор серной кислоты (0,1 моль/л), мл
I	35,00	8,00	17,00	40,00	—
II	9,50	10,70	1,90	4,00	73,90
III	40,50	6,30	6,10	12,00	35,10
IV	3,50	10,40	20,10	4,00	62,00

Таблица 5

Приготовление эталонов

Номер эталона	Эталон коричневых оттенков		Эталон жел- тых оттенков		Эталон розо- вых оттенков		Эталон зеле- ных оттенков	
	шкала «а»		шкала «б»		шкала «в»		шкала «г»	
	основной рас- твор I, мл	раствор H_2SO_4^* , мл	основной рас- твор II, мл	раствор H_2SO_4^* , мл	основной рас- твор III, мл	раствор H_2SO_4^* , мл	основной рас- твор IV, мл	раствор H_2SO_4^* , мл
1	100,00	—	100,00	—	100,00	—	100,00	—
2	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
3	25,00	75,00	25,00	75,00	25,00	75,00	25,00	75,00
4	12,50	87,50	12,50	87,50	12,50	87,50	12,50	87,50
5	6,30	93,70	6,30	93,70	6,30	93,70	6,30	93,70
6	3,10	96,90	3,10	96,90	3,10	96,90	3,10	96,90
7	1,60	98,40	1,60	98,40	1,60	98,40	1,60	98,40

*Раствор H_2SO_4 — 0,1 моль/л.

В ГФ XI всего 28 эталонов окраски. Эталоны № 1 являются основные растворы. Для отличия эталонов, приготовленных из разных основных растворов, кроме номера эталона, указывают букву шкалы, соответствующую определенному основному раствору (см. табл. 5).

Срок годности эталонов № 1–4 четыре дня. Эталоны № 5–7 применяют свежеприготовленными. При сравнении окраски испытуемого раствора с эталонами указывают, кроме номера эталона, букву шкалы. Например, окраска раствора не должна превышать эталон № 5 б.

4. Определение окраски лекарственных препаратов

Условия проведения испытаний на окраску представлены в табл. 6. Задание для работы получить у преподавателя. Результаты анализа оформить в виде таблицы (табл. 7).

Таблица 6

**Условия проведения испытаний
на окраску растворов лекарственных препаратов**

Лекарственный препарат	Условия приготовления раствора
Кислота борная	0,3 г растворяют в 10 мл воды или этанола
Кислота салициловая	0,5 г растворяют в 10 мл этанола
Калия бромид	1,0 г растворяют в 10 мл воды
Фталазол	0,2 г растворяют в смеси из 1 мл 1 н раствора гидроксида натрия и 4 мл воды
Натрия <i>n</i> -аминосалицилат	1,0 г растворяют в 10 мл свежekiпяченной и охлажденной воды
Магния окись	1,0 г нагревают до кипения в 10 мл воды и 25 мл уксусной кислоты
Анестезин	1,0 г растворяют в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину этанола
Хинозол	1,0 г растворяют в 10 мл свежekiпяченной и охлажденной воды
<i>n</i> -нитробензойная кислота	0,5 г растворяют в 10 мл этанола
Фурацилин	0,2 г растворяют в 10 мл воды
Парацетамол	0,5 г растворяют в 10 мл этанола

Результаты определения окраски лекарственного препарата по ГФ XI

Препарат (лат. назв. и структурная формула)	Результаты наблюдения	Соответствие требованиям ФС

Экспериментальная работа 3

Общие реакции на подлинность органических соединений

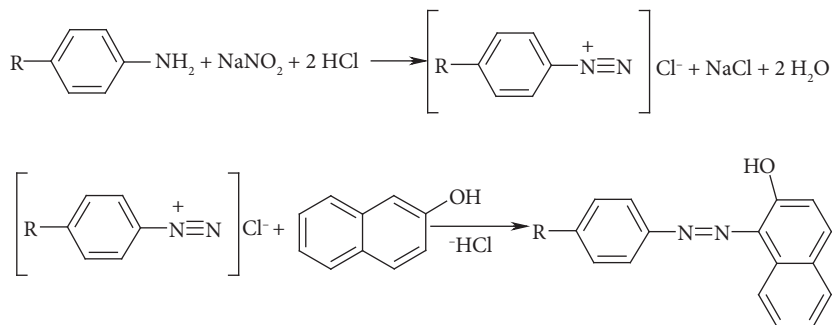
Цель работы: освоить методики выполнения общих реакций на подлинность органических лекарственных препаратов.

Объекты исследования: стрептоцид, калия ацетат, натрия бензоат, кислота винная, натрия салицилат, натрия цитрат для инъекций.

Задание 1. Установить подлинность органических лекарственных препаратов по наличию функциональных групп в соответствии с требованиями ГФ X.

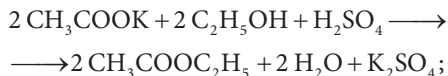
1. *Амины ароматические первичные.* 0,05 г стрептоцида растворяют в 1 мл разведенной соляной кислоты, охлаждают во льду, прибавляют 2 мл 1 %-го раствора нитрита натрия и перемешивают.

Полученный раствор приливают к 1 мл щелочного раствора β-нафтола, содержащего 0,5 г ацетата натрия; появляется вишнево-красное окрашивание раствора или образуется оранжево-красный осадок:

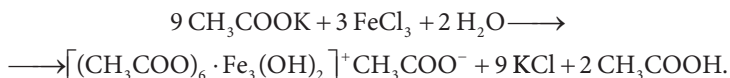


2. Ацетаты:

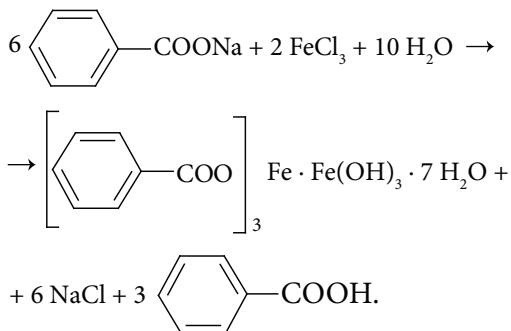
а) нагревают 2 мл 2 %-го раствора калия ацетата с равным объемом концентрированной серной кислоты и 0,5 мл этанола; ощущается запах этилацетата:



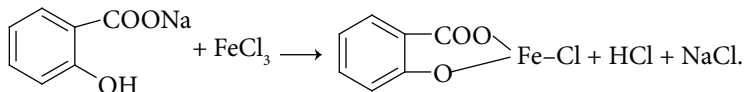
б) к 2 мл нейтрального 2 %-го раствора калия ацетата прибавляют 0,2 мл раствора хлорида железа (III); появляется красно-бурое окрашивание раствора, исчезающее при добавлении разведенных минеральных кислот:



3. Бензоаты: к 2 мл нейтрального 1 %-го раствора натрия бензоата прибавляют 0,2 мл раствора хлорида железа (III); образуется осадок розовато-желтого цвета, растворимый в эфире:



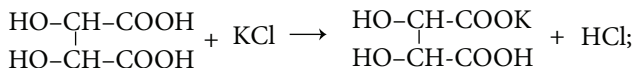
4. Салицилаты: к 2 мл нейтрального 0,5 %-го раствора натрия салицилата прибавляют 2 капли раствора хлорида железа (III); появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание раствора:



Окраска сохраняется при добавлении небольшого объема разведенной уксусной кислоты, но не сохраняется при прибавлении небольшого количества разведенной HCl. При этом выделяется белый кристаллический осадок салициловой кислоты.

5. Тартраты:

а) к 1 мл свежеприготовленного 2 %-го раствора винной кислоты прибавляют кристаллик хлорида калия, 0,5 мл этанола и протирают стеклянной палочкой стенки пробирки; выделяется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей:



б) нагревают 0,25 мл свежеприготовленного 2 %-го раствора винной кислоты с 1 мл концентрированной серной кислоты и несколькими кристаллами резорцина; через 15–30 с появляется вишневое окрашивание.

6. Цитраты:

а) к 1 мл нейтрального 1 %-го раствора натрия цитрата прибавляют 1 мл раствора хлорида кальция; раствор остается прозрачным; при последующем кипячении появляется белый осадок, растворимый в соляной кислоте:

б) к 0,002 г натрия цитрата прибавляют 0,5 мл уксусного ангидрида и нагревают; через 20–40 с появляется красное окрашивание раствора.

Задание 2. Установить наличие функциональных групп в лекарственном препарате неизвестного состава. С этой целью последовательно провести испытания, указанные в задании 1 (1–6).

Подтвердить достоверность препарата, проводя дополнительные реакции по ГФ XI. Результаты оформить в виде протокола с приведением химических реакций.

Определение примесей в лекарственных препаратах

Цель работы: освоить способы оценки доброкачественности лекарственных препаратов по содержанию допустимых пределов примесей неорганических ионов.

Объекты исследования: кальция хлорид, калия иодид, кофеин-бензоат натрия, натрия бензоат, натрия гидрокарбонат, глюконат кальция.

Допустимый предел содержания примесей в лекарственном препарате регламентируется эталонными растворами, т.е. растворами с точно известным содержанием примеси. Их готовят из стандартных образцов соответствующих веществ, взвешивая навеску с точностью до 1 мг и растворяя ее в дистиллированной воде в мерной колбе. Содержание вещества в эталонном растворе должно быть близким к чувствительности реакции, используемой для обнаружения примеси. В противном случае невозможно будет проводить сравнение интенсивности окраски или опалесценции в эталоне и испытуемом растворе.

Испытуемые растворы готовят по методикам, указанным в соответствующих частных статьях ГФ XI. Содержание препарата в этих растворах рассчитывается таким образом, что при наличии в них предельно допустимой массы примеси ее массовая доля (%) в испытуемом и эталонном растворе будет примерно равной. Так, например, в глюконате кальция примеси хлоридов допускается не более 0,01 %. Поэтому испытуемый раствор готовят разведением навески массой 0,5 г в 25 мл воды, т.е. препарат разводят в 50 раз. Разделив допустимую массу примеси на разведение, получают ее массовую долю (%) в растворе ($0,01/50 = 0,0002$ %). Она соответствует содержанию примеси в эталонном растворе. В этих условиях в растворах препаратов, отвечающих требованиям ГФ, опалесценция или окраска не должны быть интенсивнее, чем в эталоне.

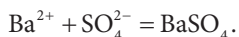
В общем случае допустимый предел содержания примеси x в 1 мл раствора испытуемого препарата, приготовленного по методике соответствующей частной статьи, рассчитывают по следующей формуле:

$$x = \frac{C \cdot m}{100 \cdot V},$$

где C — предельно допустимое содержание примеси в препаратах, %; m — масса препарата, взятая на испытания, г; V — объем растворителя, использованный для растворения взятой массы препарата, мл.

1. Испытания на сульфаты

Испытание основано на способности растворимых солей бария осаждать сульфат-ионы из растворов. При этом наблюдается появление белого осадка или опалесценции, не исчезающих при добавлении разведенной соляной кислоты. Поэтому определение проводят в солянокислой среде:



Концентрация испытуемых растворов препаратов, приготовленных по методикам частных статей ГФ, такова, что при наличии в них предельно допустимого содержания примеси сульфатов она будет примерно равна в эталонном и испытуемом растворах. Например, примеси сульфатов в калия иодиде допускается не более 0,01 % (ГФ X). Для определения ее количества навеску препарата массой 3,0 г растворяют в 30 мл воды. Отмеренные 10 мл этого раствора должны выдерживать испытания на сульфаты. Содержание сульфатов в 1 мл приготовленного раствора рассчитывают по формуле

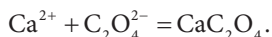
$$x = \frac{C \cdot m}{100 \cdot V};$$

$$x = \frac{0,01 \cdot 3}{100 \cdot 30} = 0,00001 \text{ г/мл.}$$

Такая же концентрация сульфатов в эталонном растворе. Поэтому в испытуемом растворе опалесценция не должна быть более интенсивной, чем в эталоне.

2. Испытания на соли кальция

Испытание основано на способности оксалата аммония осаждать соли кальция из растворов. При этом наблюдается появление мелкокристаллического осадка или белой опалесценции, не исчезающих при добавлении уксусной кислоты:



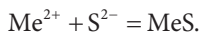
Реакцию выполняют в присутствии аммиачного буферного раствора (смеси равных объемов раствора хлорида аммония и аммиака), имеющего рН 9,5–10. Опалесценция, появившаяся в испытуемом растворе, не должна быть более интенсивной, чем в эталоне, содержащем 0,03 мг иона кальция в 1 мл. Это наблюдается тогда, когда примесь ионов кальция в испытуемом растворе препарата, приготовленного по методике соответствующей частной статьи ГФ, не будет превышать ее содержания в эталонном растворе. Так, например, для определения этой примеси в натрия сульфате навеску препарата массой 10 г растворяют в 100 мл воды. Содержание кальция в препарате не должно превышать 0,03 %. Расчеты предельно допустимой концентрации солей кальция в испытуемом растворе показывают, что она не превышает эталона:

$$x = \frac{C \cdot m}{100 \cdot V};$$

$$x = \frac{0,03 \cdot 10}{100 \cdot 100} = 0,00003 \text{ г/мл.}$$

3. Испытания на соли тяжелых металлов

Испытание основано на способности сульфид-ионов образовывать с растворами солей свинца (в зависимости от их содержания) черный осадок или бурое окрашивание (испытание проводят в уксуснокислой среде):



Окраску после добавления реактива наблюдают по оси пробирок (диаметром около 1,5 см), помещенных на белой поверхности, в слое толщиной 6–8 см. Интенсивность окрашивания не должна быть выше, чем в эталоне. Допустима лишь слабая опалесценция серы, образовавшейся из сульфида. Содержание тяжелых металлов в растворах испытуемых препаратов, приготовленных по методикам фармакопейных статей ГФ, не должно быть выше, чем в эталонном растворе. Так, например, предельно допустимое содержание тяжелых металлов в калия бромиде равно 0,001 %. Для испытания используют 5 %-е растворы. Допустимый предел содержания примеси рассчитывают по формуле

$$x = \frac{C \cdot m}{100 \cdot V};$$

$$x = \frac{0,001 \cdot 5}{100 \cdot 100} = 0,0000005 \text{ г/мл.}$$

Таким образом, содержание ионов тяжелых металлов в испытуемом растворе соответствует их содержанию в эталоне.

Порядок выполнения работы

Задание 1. Выполнить испытание на наличие примесей сульфатов.

1. Приготовить эталонный раствор сульфат-иона. Для этого навеску сульфата калия массой 0,181 г, высушенного при температуре 100–105 °С до постоянной массы, растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл и доводят водой до метки (раствор А). Раствор А объемом 1,0 мл разводят водой до 100,0 мл (раствор Б).

Этот раствор содержит 0,01 мг сульфат-иона в 1 мл (10 мкг/мл).

2. Выполнить испытания на сульфаты. В качестве объекта испытания используют натрия бензоат. Навеску препарата массой 1,5 г, взвешенную с точностью до 0,01 г, растворяют в 25 мл воды, прибавляют 5 мл разведенной соляной кислоты и отфильтровывают осадок. Фильтрат объемом 10 мл доводят, *если нужно*, до нейтральной реакции (по лакмусу) соляной кислотой или раствором аммиака. К полученному раствору и одновременно к 10 мл эталона прибавляют по 0,5 мл разведенной соляной кислоты и по 1 мл раствора хлорида бария, перемешивают и через 10 мин сравнивают интенсивность опалесценции обоих растворов.

Опалесценция, появившаяся в испытуемом растворе, не должна быть интенсивней, чем в эталоне. Наблюдение проводят в проходящем свете на темном фоне. Примесей сульфатов в препарате допускается не более 0,02 %. Результаты оформляют в виде таблицы (табл. 8).

Таблица 8

Результаты испытания на наличие сульфатов

Препарат и его формула	Допустимое содержание примесей в препарате, %	Результаты испытаний	Соответствие требованиям ФС, ФОС

Задание 2. Выполнить испытание на наличие примесей солей кальция.

1. Приготовить эталонный раствор иона кальция. Для этого навеску карбоната кальция массой 0,749 г, высушенного при 100–105 °С до постоянной массы, взбалтывают в мерной колбе вместимостью 100,0 мл с 10 мл дистиллированной воды, добавляют понемногу разведенную соляную кислоту до растворения карбоната кальция и после удаления пузырьков диоксида углерода доводят объем раствора водой до метки (раствор А). Раствор А объемом 1,0 мл разводят водой до 100,0 мл (раствор Б). Этот раствор содержит 0,03 мг иона кальция в 1 мл (30 мкг/мл).

2. Выполнить испытание на наличие солей кальция в неорганических лекарственных препаратах. В качестве объекта испытания используют натрия гидрокарбонат. Навеску препарата массой 0,6 г, взвешенную с точностью до 0,01 г, растворяют в 10 мл воды, доводят, *если нужно*, до нейтральной реакции (по лакмусу) уксусной кислотой или раствором аммиака. К полученному раствору и одновременно к 10,0 мл эталона прибавляют 1,0 мл раствора хлорида аммония, 1,0 мл раствора аммиака, 1,0 мл раствора оксалата аммония, перемешивают и через 10 мин растворы сравнивают. Опаlescенция, появившаяся в испытуемом растворе, не должна быть более интенсивной, чем в эталоне. Наблюдение проводят в проходящем свете на темном фоне. Примесь кальция в препарате не должна превышать 0,05 %. Результаты оформляют в виде таблицы (табл. 9).

Таблица 9

Результаты испытания на наличие солей кальция

Препарат и его формула	Допустимое содержание примесей в препарате, %	Результаты испытаний	Соответствие требованиям ФС, ФОС

Задание 3. Выполнить испытание на наличие примесей тяжелых металлов.

1. Приготовить эталонный раствор иона свинца. Для этого навеску свежеперекристаллизованного ацетата свинца массой 0,091 г растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, прибавляют 0,1 мл разведенной уксусной кислоты и доводят объем раствора водой до метки (раствор А). Раствор А объемом 1,0 мл разводят водой до 100,0 мл (раствор Б).

Этот раствор содержит 0,005 мг иона свинца в 1,0 мл (5 мкг/мл). Раствор Б пригоден только в день его приготовления.

2. Выполнить испытания на наличие солей тяжелых металлов. В качестве объекта испытания используют кофеин бензоат натрия. Навеску препарата массой 0,5 г, взвешенную с точностью до 0,01 г, растворяют в 10 мл воды, доводят, *если нужно*, до нейтральной (по лакмусу) разведенной уксусной кислотой или раствором гидроксида натрия. К полученному раствору и одновременно к 10,0 мл эталона прибавляют по 1,0 мл разведенной уксусной кислоты, по 2 капли раствора сульфида натрия, перемешивают и через 1 мин растворы сравнивают. Наблюдение окраски проводят по оси пробирок диаметром 1,5 см, помещенных на белом фоне. Окраска, появившаяся в испытуемом растворе, не должна быть интенсивней, чем в эталоне. Примесей тяжелых металлов допускается не более 0,001 %. Результаты оформляют в виде таблицы (табл. 10).

Таблица 10

Результаты испытания на соли тяжелых металлов

Препарат и его формула	Допустимое содержание примесей в препарате, %	Результаты испытаний	Соответствие требованиям ФС, ФОС

Экспериментальная работа 5

Применение ультрафиолетовой спектроскопии для идентификации биологически активных соединений

Ц е л ь р а б о т ы: выполнить испытания на подлинность и чистоту биологически активных соединений, используя данные УФ-спектроскопии.

О б ъ е к т ы и с с л е д о в а н и я: преднизолон (таблетки), преднизолон ацетат (мазь), резорцин.

Общие положения

Абсорбционная УФ-спектрофотометрия основывается на измерении количества поглощенного вещества электромагнитного излучения в опре-

деленной узкополосной области. Обычно для УФ-измерения используют монохроматическое излучение в области от 190 до 380 нм.

Спектрофотометрия в видимой области — измерение количества поглощенного немонахроматического излучения в области 380–780 нм.

Терминология, используемая при описании спектрофотометрических испытаний, пока не унифицирована. Поэтому в настоящем руководстве мы, действуя согласно ГФ XI, указываем также на некоторые особенности в терминологии, принятые в 3-м издании Международной фармакопеи (МФ III).

Согласно МФ III, *поглощение* (A) — десятичный логарифм обратной величины пропускания (T). В ГФ XI используются термины «оптическая плотность» (D), а также «экстинция» (E).

Пропускание (T) — частное от деления интенсивности света, прошедшего через вещество, на интенсивность света, падающего на вещество.

Поглощаемость (a) — частное от деления поглощения (A) на концентрацию вещества (C), выраженную в граммах на литр, и длину слоя поглощения в сантиметрах (b):

$$a = \frac{A}{b \cdot C}.$$

В ГФ XI и других фармакопеях чаще применяется термин «удельный показатель экстинции» $E_{(1\%, 1\text{ см})}$, когда концентрацию (C) выражают в граммах на 100 мл; таким образом, $E_{(1\%, 1\text{ см})} = 10 \cdot a$.

Молярная поглощаемость (ε) — частное от деления поглощения (A) на концентрацию вещества (C), выраженную в молях на литр, и длину слоя поглощения в сантиметрах (b). Следовательно,

$$\varepsilon = a \cdot M \quad \text{или} \quad \varepsilon = \frac{E_{(1\%, 1\text{ см})} M}{10},$$

где M — молярная масса.

В единицах СИ удельный коэффициент поглощения должен выражаться в квадратных метрах на килограмм, а молярный коэффициент поглощения — в квадратных метрах на моль. Однако эта терминология не нашла применения ни в одной из фармакопей.

Спектр поглощения — графическое выражение отношения поглощения (или любой функции) к длине волны (или любой функции длины волны).

Приборы. Фармакопея не указывает конкретные типы приборов, рекомендованные для выполнения измерений. Для обеспечения единства измерений рекомендуется при эксплуатации прибора точно придерживаться установленных рабочих условий. Особенно важно обеспечить метрологическое обслуживание приборов в отношении их калибровки, как по шкале длин волн, так и по фотометрической шкале. Это обслуживание, как правило, проводят соответствующие государственные метрологические организации.

Факторы, влияющие на воспроизводимость и правильность результатов

Для получения достоверных данных необходимо строго следовать инструкции по уходу за прибором и его эксплуатации, обращать внимание на такие факторы, как точность толщины кювет и их спектральная пропускная способность. Кюветы, применяемые для испытуемого и контрольного растворов, должны быть одинаковыми и иметь одну и ту же спектральную пропускную способность, если они содержат только один растворитель. В ином случае необходимо внести соответствующую поправку.

Особое внимание следует обращать на чистоту кювет. Нельзя касаться пальцами наружных поверхностей кюветы, на них не должна попадать жидкость (растворитель или испытуемый раствор). Следует также учитывать возможные ограничения, связанные с использованием растворителей. В табл. 11 представлены растворители, пригодные для применения в видимой и УФ-областях спектра, и указаны примерные длины волн, ниже которых применение метода невозможно из-за собственного поглощения растворителей.

Таблица 11

Спектральные характеристики растворителей

Растворитель	Нижняя граница длин волн, нм	Растворитель	Нижняя граница длин волн, нм
Вода	180	Хлористый метилен	220
Ацетонитрил	190	Хлороформ	240
Петролейный эфир	195	Четыреххлористый углерод	257

Растворитель	Нижняя граница длин волн, нм	Растворитель	Нижняя граница длин волн, нм
Циклогексан	195	Бензол	270
Метанол	200	Диоксан	320
Этанол	200	Ацетон	330
Диэтиловый эфир	210		

В ряде случаев предпочтительнее применять растворители специального качества (для спектрофотометрии). Как правило, поглощение этанола, метанола и циклогексана, используемых в качестве растворителей, измеренное в кювете с толщиной слоя 1 см при 240 нм, не должно превышать 0,10.

Применение спектрофотометрии в УФ и видимой областях

Испытание на подлинность. Наличие определенных полос поглощения в спектре исследуемого вещества может указывать на присутствие в структуре этого соединения определенной функциональной группы. Этим объясняется сходство спектров веществ, содержащих фенольный радикал (эфедрин, димедрол, бензилпенициллин, атропин, апрофен и др.), характеризующийся тремя полосами поглощения — около 251, 257 и 263 нм, фенольный гидроксил (адреналин, изопреналин, морфин, эстрадиол и др.), для которого характерен максимум поглощения около 280 нм (растворы в воде или органическом растворителе), сопряженную еноновую систему в стероидных лекарственных веществах (кортизон, гидрокортизон, преднизолон) с максимумом поглощения около 238 нм.

Приемы, связанные с испытаниями на подлинность лекарственных веществ методом УФ-спектроскопии, сводятся к следующему. Указание длин волн при максимумах поглощения является лишь ориентировочной характеристикой, так как не позволяет судить об общем виде спектра.

Спектральные характеристики некоторых лекарственных средств, используемые для идентификации, представлены в табл. 12.

Чаще приводят максимумы при определенных длинах волн и указывают соответствующие им величины поглощения.

Спектр поглощения раствора пиридоксина гидрохлорида в фосфатном буферном растворе (рН 6,9) с концентрацией 0,5 мг/мл в области от 230

до 250 нм имеет максимумы при 254 нм и 324 нм; поглощение в кювете с толщиной 1 см при этих максимумах — соответственно 0,18 и 0,35 (данные Международной фармакопеи III).

Удобным приемом при испытаниях на подлинность является определение отношения величин поглощения при двух максимумах. Такая методика уменьшает влияние переменных характеристик прибора на испытание и исключает необходимость использования стандартного образца. Например, для натрия *пара*-аминосалицилата отношение оптических плотностей 0,001 %-ного раствора при длине волн 265 нм и 299 нм должно быть в пределах 1,15–1,56 при измерении в кювете с толщиной слоя 1 см.

Таблица 12

Спектральные характеристики некоторых биологически активных соединений

Название ЛС	Растворитель	Концентрация, %	λ_{\max} , нм
Кислота никотиновая	0,1 н раствор кислоты хлороводородной	0,001	261±2
Цианокобаламин	Вода	0,002	278±2 361±2 550±2
Изониазид	0,1 н раствор кислоты хлороводородной	0,002	266±2
α -Токоферола ацетат	95 %-ный спирт	0,01	285±2
Амидопирин	0,1 н раствор кислоты хлороводородной	0,001	256±2
Нитроксолин	95 %-ный спирт	0,001	242±2 356±2 455±2
Сульфапиридазин	0,1 н раствор натрия гидроксида	0,001	255±2
Цефалексин	Вода	0,002	260±1
Метандростенолон	95 %-ный спирт	0,001	245±2

Некоторые испытания на подлинность с использованием УФ-спектрофотометрии требуют применения стандартных образцов биологически

активных соединений. В этом случае проба стандартного образца должна быть изготовлена и одновременно определена в тех же условиях, что и испытуемое вещество.

УФ-спектр 0,0005 %-го раствора этинилэстрадиола в 95 %-ном спирте имеет максимумы и минимумы при тех же длинах волн, что и раствор стандартного образца одинаковой концентрации и одновременно измеренный; соответствующие величины поглощения, рассчитанные на сухое вещество, при максимуме поглощения около 281 нм не отличаются более чем на 3 %. Этот прием обеспечивает наиболее достоверные результаты, однако связан с обязательным применением стандартного образца.

Иногда величину поглощения при определенной длине волны указывают в виде удельного показателя $E_{(1\%, 1\text{ см})}$. Удельный показатель поглощения левомецитина $E_{(1\%, 1\text{ см})}$ при длине волны 278 нм составляет 290–305.

В ряде случаев (производные барбитуровой кислоты, сульфаниламиды, фенолы и др.) характер спектра может изменяться в зависимости от значения рН раствора, поэтому в фармакопейной статье указывается значение рН, при котором проводится измерение.

Испытание на чистоту. УФ-характеристики в ряде случаев используются при испытаниях на чистоту и при исследовании стабильности лекарственных веществ, если изменения в характере спектра позволяют судить об изменениях вещества. При этом характерны те случаи, когда продукты разрушения поглощают в области, отличной от поглощения исследуемого вещества.

Примером может служить определение примесей адреналона и норадреналона соответственно в адреналине и норадреналине. Полоса поглощения кетонов — около 310 нм, для основных веществ — около 278 нм.

Количественное определение. Спектрометрия в УФ-области широко используется для количественного определения лекарственных средств и включена во все современные фармакопеи. Чувствительность метода определяется в основном способностью вещества к поглощению и выражается, как было указано выше, молярным коэффициентом поглощения. Предельные концентрации веществ, анализируемые при помощи спектрофотометрии, как правило, меньше, чем в титриметрических или гравиметрических методах. Этим объясняется использование спектрофотометрии при определении небольших количеств веществ, особенно в различных лекарственных формах.

Основным условием для количественного анализа является соблюдение закона Бугера–Ламберта–Бера в пределах соответствующих концентраций. Для проверки соответствия закону строят график зависимости (поглощение — длина волны) или рассчитывают фактор для каждого стандартного раствора и определяют область концентраций, в пределах которой величина A/C остается постоянной.

Существуют и применяются два принципиально различных способа спектрофотометрических количественных определений. По одному из них содержание вещества в процентах (x) рассчитывают на основании предварительно вычисленной величины поглощения, чаще по величине $E_{(1\%, 1\text{ см})}$:

$$x = \frac{A \cdot b}{E_{(1\%, 1\text{ см})} \cdot a}, \quad (1)$$

где A — оптическая плотность; b — разведение; a — навеска, г.

Примером может служить определение содержания кортизона ацетата в таблетках.

Основным недостатком приведенного определения является общеизвестный факт: различные спектрофотометры дают значительные отклонения по величине поглощения для одного и того же стандартного раствора.

Более достоверные и воспроизводимые результаты обеспечивают сравнение поглощения испытуемого вещества с поглощением стандартного образца, определенного в тех же условиях. При этом учитываются многочисленные факторы, влияющие на спектрофотометрические измерения, например, установка длины волны, ширина щели, поглощение кюветы, поправки на поглощение растворителя.

Согласно положению ГФ XI [21], спектрофотометрическое количественное определение содержания лекарственного вещества при анализе индивидуальных веществ должно быть связано с применением специального приготовленного стандартного образца этого вещества.

Стандартные образцы — это вещества, с которыми проводят сравнение испытуемых лекарственных средств при их анализе с использованием физико-химических методов. Эти образцы подразделяются на государственные стандартные образцы (ГСО) и рабочие стандартные образцы (РСО).

Выпуск ГСО осуществляется в соответствии с фармакопейной статьей. ФС на ГСО разрабатывается и пересматривается предприятиями, выпускающими или разрабатывающими лекарственные средства, согласовывается

с Государственным научно-исследовательским институтом по стандартизации лекарственных средств и утверждается в установленном порядке.

В качестве РСО используют образцы серийных лекарственных веществ, соответствующих требованиям ФС. При расчете количественного содержания определяемого вещества в лекарственной форме учитывают фактическое содержание данного вещества в РСО.

Расчет количественного содержания индивидуального вещества в процентах (x) при использовании стандартного образца проводится по формуле

$$x = \frac{A_1 \cdot C_0 \cdot b \cdot 100}{A_0 \cdot a}, \quad (2)$$

где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; C_0 — концентрация раствора стандартного образца, г/мл; b — разведение; a — навеска, г.

Содержание вещества в одной таблетке в граммах (x), исходя из средней массы таблетки, рассчитывают по формуле (3) — при использовании стандартного образца или по формуле (4) — при использовании значения удельного показателя поглощения:

$$x = \frac{A_1 \cdot C_0 \cdot b \cdot q}{A_0 \cdot a}, \quad (3)$$

$$x = \frac{A \cdot b \cdot q}{E_{(1\%, 1\text{ см})} \cdot a}, \quad (4)$$

где q — средняя масса таблетки, г.

Порядок выполнения работы

Задание 1. Определение стероидных гормонов.

В качестве растворителей для стероидных гормонов чаще всего применяют этиловый спирт (95 %-ный или абсолютный). Для эстрогенов, которые содержат в составе молекулы фенольный гидроксил, кроме спирта, можно применять раствор натрия гидроксида.

Спектры поглощения стероидных гормонов, содержащих в своем составе кетогруппу при С-3, находящуюся в сопряжении с двойной связью С-4 и С-5 (кортикостероиды, андрогены, гестагены), имеют максимумы

поглощения в интервале от 238 до 242 нм. Расчет количественного содержания индивидуального вещества в процентах проводится по формулам (1) или (2), в таблетках — по формулам (3) или (4).

1. Приготовление буферного раствора меди сульфата:

а) 3,93 г х. ч.¹ меди сульфата вносят в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора до метки;

б) сливают 464 мл 0,1 М раствора лимонной кислоты х. ч. (21 г в 1 л раствора) и 536 мл 0,2 М раствора натрия фосфата двузамещенного безводного ч. д. а.² (28,4 г в 1 л раствора). рН полученной смеси должен быть $5,2 \pm 0,05$;

в) 15 мл раствора меди сульфата вносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора буферным раствором с рН 5,2 до метки.

2. Определение преднизолона в таблетках по 0,001 г. Точную навеску растертых в порошок таблеток, содержащую около 0,001 г преднизолона, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 25–30 мл 95 %-ного спирта, встряхивают в течение 5–6 мин, доводят до метки 95 %-ным спиртом и снова перемешивают, фильтруют в сухую колбу, отбрасывая первые 10–15 мл фильтрата; 25 мл фильтрата вносят пипеткой в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят 95 %-ным спиртом до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 242 нм в кювете толщиной слоя 1 см, применяя в качестве контрольного раствора 95 %-ный спирт. Повторяют такое же измерение с 0,001-ным раствором РСО преднизолона. Содержание преднизолона должно быть 0,0009–0,0011 г.

3. Определение преднизолона и преднизолона ацетата в мази. К точной навеске мази, которая содержит около 0,0025 г преднизолона (или преднизолона ацетата), добавляют 10 мл горячего 95 %-ного спирта, перемешивают и фильтруют в мерную колбу вместимостью 50 мл. Экстракцию проводят тремя порциями по 10 мл горячего спирта. После охлаждения до комнатной температуры фильтрат доводят до метки 95 %-ным спиртом и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 50 мл пипеткой вносят 10 мл полученного раствора, доводят до метки спиртом, перемешивают

¹ Химически чистый.

² Чистый для анализа.

и измеряют оптическую плотность в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 242 нм, применяя в качестве нулевого раствора 95 %-ный спирт.

Повторяют такое же измерение с 0,001 %-ным раствором РСО преднизолона (или преднизолона ацетата) в 95 %-ном спирте.

Задание 2. Определение полусинтетических пенициллинов.

Метод основан на получении комплексных соединений пеницилленовой кислоты с солями ртути (II) или меди (II) (λ_{max} соответственно 325 нм и 320 нм).

Определение ампициллина натриевой соли. 0,05–0,06 г препарата (точная навеска) вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора до метки и перемешивают, 5 мл этого раствора вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки буферным раствором меди сульфата (рН 5,2). Переносят 25 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 25 мл, плотно закрывают ее и помещают в водяной термостат при температуре 80 °С на 30 мин. Затем колбу вынимают, быстро охлаждают до комнатной температуры, при необходимости доводят объем раствора до метки.

Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 320 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве нулевого раствора непрогретый буферный раствор препарата. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца ампициллина тригидрата, обработанного так же, как испытуемый препарат.

Содержание ампициллина в препарате в процентах (x) рассчитывают по формуле

$$x = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot b}{A_0 \cdot a_1},$$

где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора препарата; A_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; a_1 — навеска препарата в расчете на сухое вещество, г; a_0 — навеска стандартного образца ампициллина тригидрата в пересчете на сухое вещество, г; b — содержание ампициллина в стандартном образце в пересчете на сухое вещество, %.

Препарат должен содержать не менее 80 % ампициллина $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ в пересчете на сухое вещество.

Задание 3. Определение фенолов

1. *Приготовление раствора РСО резорцина.* Помещают 0,02 г натрия метабисульфата в мерную колбу вместимостью 100 л, растворяют в 1 мл воды, прибавляют 0,2000 г (точная навеска) резорцина, соответствующего требованиям ГФ, растворяют в 70 %-ном спирте (раствор А). Помещают 1 мл раствора А в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки (раствор Б). 1 мл раствора Б содержит 0,00002 г резорцина. Срок годности раствора А — 2 месяца; раствор Б должен быть свежеприготовленным.

2. *Определение резорцина в 1 %-ном и 2 %-ном спиртовом растворе резорцина.* Раствор готовят на 70 %-ном спирте, в качестве антиоксиданта добавляют натрия метабисульфит (1 г на 1 л раствора). Помещают 10 мл 1 %-ного или 5 мл 2 %-ного раствора препарата в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки (раствор А₁). Переносят 2 мл раствора А₁ в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки (раствор Б₁). Оптическую плотность раствора Б₁ определяют на спектрофотометре при длине волны 275 нм в кювете с толщиной слоя 1 см; нулевой раствор — вода. Одновременно определяют оптическую плотность раствора РСО резорцина.

Содержание резорцина в препарате должно быть соответственно от 0,95 до 1,05 % или от 1,90 до 2,10 %.

Экспериментальная работа 6 **Определение микробной загрязненности лекарственных препаратов**

Проблема микробной загрязненности лекарственных препаратов — одна из наиболее важных в медицинской практике. Инфицирование лекарств может происходить на всех этапах их приготовления: в процессе получения из лекарственного сырья, через используемую воду, недостаточно стерильную лекарственную посуду, воздух производственных помещений, руки персонала, из-за нарушения санитарных условий хранения, особенно температурно-влажностного режима. Поэтому необходим тщательный микробиологический контроль на всех этапах получения и хранения препаратов.

Инфицированные препараты могут вызвать заболевания человека, тяжелые пирогенные и аллергические реакции. Микроорганизмы значительно изменяют и свойства самого препарата. Может происходить накопление микробных токсинов и ферментов, расщепление химических структур, появление новых ядовитых свойств.

По технологии получения и санитарным нормам лекарственные препараты могут быть разделены на 3 группы:

1) стерильные (для парентерального введения, капли в глаза, нос, мази для применения на рану, ожоговую и обмороженную поверхность и все препараты для новорожденных детей);

2) нестерильные препараты без антимикробного действия;

3) препараты, обладающие антимикробным действием.

Для оценки качества всех препаратов определяют общее число бактерий в 1,0 г.

Количественное определение микроорганизмов производят методом двухслойных агаровых пластинок: 10,0 г лекарственного препарата растворяют в 100,0 мл фосфатного буферного раствора pH 7,0 (получают разведение препарата 1 : 10). По 1,0 мл растворенного препарата вносят в две пробирки с расплавленным мясо-пептонным агаром (МПА), все перемешивают и выливают на поверхность чашки Петри с МПА, инкубируют 5 сут в термостате и определяют число выросших колоний, делают пересчет на 1,0 г вещества.

По ТУ в препаратах, применяемых через рот, в 1,0 г допускается содержание 1000 бактерий, из них 100 клеток дрожжевых и плесневых грибов.

В препаратах, предназначенных для введения в полость уха, носа, интравагинально, в 1,0 г допускается содержание 100 бактерий, в том числе и грибов.

Кроме микробиологического контроля чистоты препаратов по микробному числу, проводится контроль содержания в них ряда микроорганизмов посредством посева на специальные среды:

— для обнаружения анаэробных микроорганизмов делают посев 1,0 мл разведенного препарата на тиогликолевую среду;

— для выделения бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, сальмонелла, протей) 10,0 мл препарата вносят в накопительные среды или глюкозо-пептонную среду (ГПС), затем делают высеv на агар Эндо и висмут-сульфитный агар;

— для определения *Pseudomonas aeruginosa* (палочка сине-зеленого гноя) 10,0 мл препарата вносят в мясо-пептонный бульон (МПБ) с глицерином, инкубируют 48 ч и делают высев на МПА с глицерином или глюкозой;

— для обнаружения *Staph. aureus* 10,0 мл препарата засевают сначала в мясо-пептонный бульон с маннитом, затем делают высев на МПА с маннитом или желточно-солевым агаре (ЖСА).

При выделении указанных микроорганизмов лекарственные препараты бракуются и подлежат уничтожению.

Для определения микробной обсемененности нестерильных лекарственных препаратов 1,0 мл препарата разводят физиологическим раствором 1 : 10 (100,0 мл), вносят в 4 мл расплавленного МПА и все выливают на чашку Петри с агаром (метод агаровых слоев). Инкубация в термостате — 24 ч. Затем подсчитывают число выросших колоний и определяют микробное число в 1,0 г препарата.

П р о с м о т р е т ь и о ц е н и т ь высевы препарата на тиогликолевой среде, Сабуро, агаре Эндо, висмут-сульфитном агаре, МПА с глицерином, желточно-солевым агаре.

Экспериментальная работа 7

Отбор проб и подготовка образцов для анализа

Из каждой исследуемой серии лекарственного средства, независимо от ее объема, отбирают образец для анализа из достаточного количества разных упаковок препарата (не менее 3–5).

Твердые лекарственные формы

Образец для анализа. При анализе препарата используют 10 г образца для определения общего числа бактерий и грибов в 1 г препарата; для испытания на наличие *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *E. coli*: 10 г образца — для определения *Salmonella*, 10 г — для количественного определения других энтеробактерий, если нет других указаний в фармакопейной статье.

Таблетки, драже, гранулы, порошки и др. 10 г образца (если другое количество не указано в фармакопейной статье) измельчают (в случае необходимости) в стерильных фарфоровых ступках или с помощью специального оборудования и переносят в 100 мл буферного

раствора. Далее проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

Капсулы. 10 г образца переносят в 100 мл буферного раствора, содержащего не более 5 % твина-80 и нагретого до температуры не выше 40 °С. После суспендирования капсул в буферном растворе проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

Мягкие лекарственные формы

Образец для анализа. При анализе используют 10 г препарата для определения общего числа бактерий и грибов; для испытания на наличие *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* в 1 г препарата: 10 г образца — для испытания на наличие бактерий сем. *Enterobacteriaceae* в 1 г препарата, если нет других указаний в фармакопейной статье.

Мази, линименты, кремы, суппозитории, легко смешиваемые с водой. 10 г образца помещают в стерильную колбу, содержащую 100 мл буферного раствора и стеклянные бусы диаметром 5–6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С и энергично встряхивают до получения гомогенной эмульсии, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

Мази, линименты, кремы, суппозитории, трудно смешиваемые с водой. 10,0 г образца смешивают со стерильным твином-80, количество которого не должно быть более 1/2 объема образца (в данном случае 5 г). Смесь нагревают на водяной бане или в термостате до температуры не выше 40 °С (в исключительных случаях — до 45 °С) и осторожно перемешивают. При этом время нагревания не должно превышать 30 мин. Добавляют необходимое количество предварительно нагретого до соответствующей температуры стерильного фосфатного буферного раствора и стеклянные бусы диаметром 5–6 мм. Смесь осторожно перемешивают для получения гомогенной эмульсии в разведении 1 : 10, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

При необходимости готовят следующие десятикратные разведения, используя фосфатный буферный раствор, содержащий соответствующую концентрацию стерильного твина-80 (П48).

Жидкие лекарственные формы

Образец для анализа. При анализе препарата используют 10 мл образца для определения общего числа бактерий и грибов в 1 мл препарата; для испытания на наличие *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *E. coli*: 10 мл образца — для количественного и качественного определения *E. coli* и других энтеробактерий, 10 мл — для определения *Salmonella*.

Растворы, суспензии, сиропы, микстуры. 10 мл образца переносят в 90 мл буферного раствора, перемешивают и проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

Растворы в маслах, эмульсии. 10 мл образца помещают в стерильную колбу, содержащую 90 мл буферного раствора с твином-80 (П48) в количестве не более 5 % и стеклянные бусы диаметром 5–6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С и энергично встряхивают до получения гомогенной эмульсии, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

Аэрозоли

Образец для анализа. При анализе препарата используют 3 г образца для определения общего числа аэробных бактерий и грибов в 1 г препарата; для испытания на наличие *P. aeruginosa*, *S. aureus*: 3 г образца — для испытания на наличие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Образец отбирают путем многократных нажатий на шток клапана (насадку).

Аэрозоли на основе спиртов. Навеску образца (после испарения пропеллента) массой 3 г переносят в 30 мл буферного раствора, перемешивают и проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

Аэрозоли на основе масел. Навеску образца (после испарения пропеллента) массой 3 г переносят в 30 мл буферного раствора, содержащего твин-80 в количестве не более 5 % и стеклянные бусы диаметром 5–6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С и энергично встряхивают до получения гомогенной эмульсии, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

Аэрозоли на основе твердых веществ. Навеску образца (после испарения пропеллента) массой 3 г переносят в 30 мл буферного

раствора, перемешивают и проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

Трансдермальные пластыри

Образец для анализа. При отборе трансдермальных пластырей используют образец, состоящий из 20 единиц.

С каждого из 10 пластырей снимают защитную пленку, пользуясь стерильными инструментами. При необходимости разрезают пластырь стерильными ножницами на более мелкие фрагменты, которые переносят в колбу емкостью 1000 мл, содержащую 500 мл стерильного буферного раствора и стеклянные бусы диаметром 5–6 мм, нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С, энергично встряхивают в течение 30 мин. 50 мл полученного смыва используют для количественного определения микроорганизмов методом мембранной фильтрации, а также для выделения *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

Для выделения и количественного определения энтеробактерий используют следующие 10 пластырей, которые вносят в лактозный бульон (среду № 11).

Если известно, что пластырь обладает антимикробным действием, в разбавитель добавляют подходящий инактиватор (твин-80 (П48) и/или лецитин).

Если смыв с трансдермальных пластырей нерастворим и нельзя использовать метод мембранной фильтрации, применяют метод прямого посева на питательные среды.

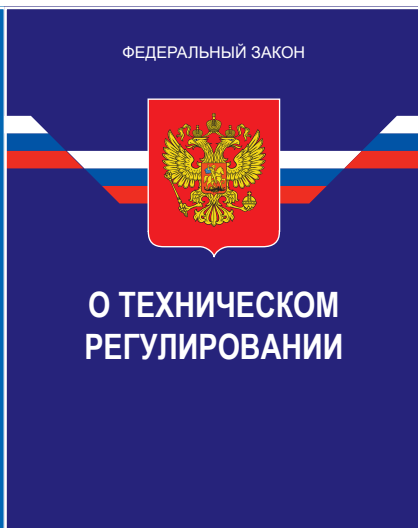
Лекарственные растительные средства

Особенности пробоподготовки цельного и измельченного сырья, фильтр-пакетов, брикетов представлены в ОФС «Методы микробиологического контроля лекарственных растительных средств, состоящих из одного вида сырья или нескольких (сборов) — фасованная продукция, а также растительного сырья “ангро”».

ПРИЛОЖЕНИЕ



Ил. 1. Федеральный закон
«О стандартизации в Российской
Федерации» № 162-ФЗ
от 29.06.2015 г.



Ил. 2. Федеральный закон
«О техническом регулировании»
№ 162-ФЗ



Ил. 3. Росстандарт



**МИНСТРОЙ
РОССИИ**

Ил. 4. Министерство строительства и ЖКХ РФ

Первая сторона — разработчик,
изготовитель, продавец

Вторая сторона — заказчик,
потребитель, покупатель



Третья сторона — лицо или орган,
признаваемые независимыми от участвующих сторон

Ил. 5. Стороны сертификации



СДС РОС

Система добровольной сертификации
«Регистр оценки соответствия»

Ил. 6. Знак СДС «Регистр оценки
соответствия»

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ	
	№ 003123
АТТЕСТАТ АККРЕДИТАЦИИ ОРГАНА ПО СЕРТИФИКАЦИИ	
№	РОСС RU.0001.11AГ31
номер аттестата аккредитации	
НАСТОЯЩИЙ АТТЕСТАТ ВЫДАН	ОБЩЕСТВУ С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОМПАНИЯ «ЦЕНТР СЕРТИФИКАЦИИ И ИСПЫТАНИЙ»	
ОГРН 1117746189483	
119019, г.Москва, ул. Новый Арбат, дом 21	
адрес заявителя	
И УДОСТОВЕРЯЕТ, ЧТО	ОРГАН ПО СЕРТИФИКАЦИИ ПРОДУКЦИИ
наименование органа по сертификации	
119019, г.Москва, ул. Новый Арбат, дом 21, офис 842	
адрес органа по сертификации	
СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ	ГОСТ Р ИСО/МЭК 65–2000 (ИСО/МЭК 65:1996)
АККРЕДИТОВАН ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ РАБОТ ПО ПОДТВЕРЖДЕНИЮ СООТВЕТСТВИЯ В СООТВЕТСТВИИ С ОБЛАСТЬЮ АККРЕДИТАЦИИ. ОБЛАСТЬ АККРЕДИТАЦИИ ОПРЕДЕЛЕНА В ПРИЛОЖЕНИИ К НАСТОЯЩЕМУ АТТЕСТАТУ И ЯВЛЯЕТСЯ ЕГО НЕОТЪЕМЛЕМОЙ ЧАСТЬЮ.	
СРОК ДЕЙСТВИЯ АТТЕСТАТА АККРЕДИТАЦИИ с 23 мая 2011 г. по 23 мая 2016 г.	
	Руководитель (заместитель Руководителя) органа по аккредитации
Е.Р. Петросян	
подпись, фамилия	

Ил. 7. Аттестат аккредитации органа по сертификации

СИСТЕМА СЕРТИФИКАЦИИ ГОСТ Р
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ



СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ

№ РОСС RU.AB59.H00607

Срок действия с 22.08.2011г.

по 21.08.2014г.

№ 0237476

ОРГАН ПО СЕРТИФИКАЦИИ рег. № РОСС RU.0001.11AB59

ОС ПРОДУКЦИИ ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «РСТ ЭКСПЕРТ»
РФ, 115088, г. Москва, ул. Новоостановская, д.4, корп.2;
тел. +7 (495) 674-35-60, rstexpert@mail.ru

ПРОДУКЦИЯ

Воздуховоды вентиляционные металлические, воздухораспределительные и
регулирующие устройства
ТУ 4863-001-75263987-2005
Серийный выпуск.

код ОК 005 (ОКП):

48 6360

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ

ТУ 4863-001-75263987-2005

код ТН ВЭД России:

8414 90 000 0

ИЗГОТОВИТЕЛЬ

ООО «Вентпрофиль»

141231, Россия, Московская область, Пушкинский. район, пос. Лесной, ул. Достоевского, д.1
ИНН 5038046719

СЕРТИФИКАТ ВЫДАН

ООО «Вентпрофиль»

141231, Россия, Московская область, Пушкинский. район, пос. Лесной, ул. Достоевского, д.1
ИНН 5038046719, ОКПО 75263987
Тел./факс: (495) 993-10-18

НА ОСНОВАНИИ

Протокола сертификационных испытаний № 123-7-08/11 от 18.08.2011г. Испытательная
лаборатория электротехнических изделий «ЭКСПЕРТ», рег. № РОСС RU.0001.21ML36 от 08.10.2009,
адрес: 144001, РФ, М.О., г. Электросталь, Строительный пер., д.9

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Схема сертификации 3.



Руководитель органа

Эксперт

[Подпись]
подпись
[Подпись]
подпись

Н.В. Маторина

инициалы, фамилия

Г.В. Калюка

инициалы, фамилия

Сертификат не применяется при обязательной сертификации

Внесено в реестр: ЗАО "СТЭКОМ" (подписи № 125-08-102-002) (ФНС) РФ, дата: 18.08.2011г. № 125-08-102-002, 003 7617 г. Москва, 2009г.

Ил. 8. Сертификат соответствия на продукцию
(система сертификации ГОСТ Р)



Ил. 9. Пробоотборник
«мешочный щуп»



Ил. 10. Газовые пипетки
с двумя кранами



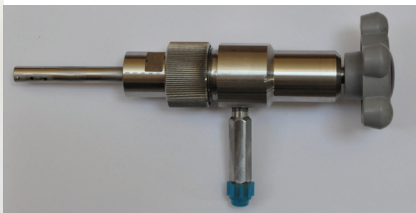
Ил. 11. Кислородная подушка



Ил. 12. Пробоотборник
одноразовый BURCLE VISCODISPO



Ил. 13. Пробоотборный кран



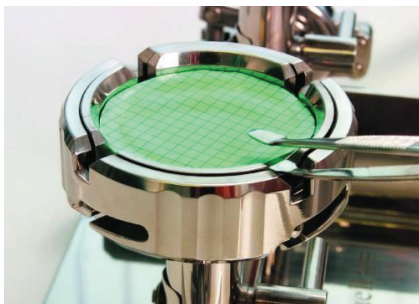
Ил. 14. Вентиль-пробоотборник
Вп1 (15×21)



Ил. 15. Проволочные сита



Ил. 16. Установка мембранной фильтрации



Ил. 17. Мембранная фильтрация



Ил. 18. Элементы защитной одежды



Ил. 19. Защитная одежда

Учебное издание

Селезнева Ирина Станиславовна
Гейде Ирина Валерьевна
Безматерных Максим Алексеевич

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СЕРТИФИКАЦИЯ
В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
И БИОТЕХНОЛОГИИ

Учебное пособие

Заведующий редакцией *М. А. Овечкина*
Редактор *Н. В. Чапаева*
Корректор *Н. В. Чапаева*
Компьютерная верстка *В. К. Матвеев*

Подписано в печать 11.06.2019 г. Формат 60 × 84 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Цифровая печать. Усл. печ. л. 12,09.
Уч.-изд. л. 9,8. Тираж 40 экз. Заказ 156.

Издательство Уральского университета
Редакционно-издательский отдел ИПЦ УрФУ
620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4
Тел.: +7 (343) 389-94-79, 350-43-28
E-mail: rio.marina.ovechkina@mail.ru

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ
620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4
Тел.: +7 (343) 358-93-06, 350-58-20, 350-90-13
Факс: +7 (343) 358-93-06
<http://print.urfu.ru>

Для заметок

Для заметок

